

# Synthetische Oligomere von amyloidogenen Peptiden durch reversible Chemie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**André Wuttke, M. Sc.**

aus Potsdam

Marburg/Lahn 2016

Am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

als Dissertation eingereicht am: 04.10.2016

Erstgutachter: Prof. Dr. Armin Geyer

Zweitgutachter: Prof. Dr. Torsten Steinmetzer

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2016

Hochschulkennziffer: 1180

Der experimentelle Teil dieser Arbeit entstand in der Zeit vom März 2013 bis April 2016 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

Mein besonderer Dank gilt

***Prof. Dr. Armin Geyer***

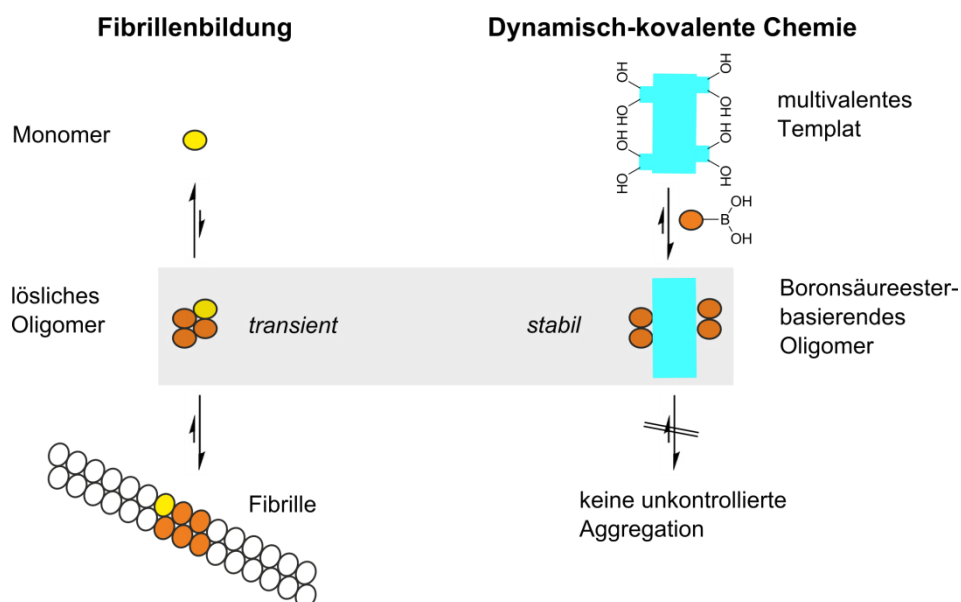
für die außerordentliche wissenschaftliche Freiheit sowie die hervorragende Unterstützung und Betreuung bei der Bearbeitung dieser sehr komplexen und spannenden Thematik.





## Kurzzusammenfassung

Lösliche Oligomere von fibrillenbildenden Peptiden oder Proteinen stehen in direktem Zusammenhang mit vielen neurodegenerativen Krankheiten. Die gezielte Isolierung oder *in vitro* Darstellung eines Oligomers ist aufgrund des transienten Charakters dieser Spezies nicht möglich. Daher können neurotoxische Eigenschaften eines bestimmten Oligomers nicht direkt ermittelt werden. Das Hauptziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines Systems zur Oligomersynthese von Ausschnitten aus fibrillenbildenden Peptiden über die dynamisch-kovalente Chemie an Templaten im wässrigen Medium. Die Verknüpfung zwischen dem Templat, welches den Oligomerisierungsgrad bestimmt, und dem Peptid wurde mittels Boronsäureveresterung durchgeführt. Im Vorfeld mussten verschiedene Polyoltemplate synthetisiert und analysiert werden, um möglichst hohe Reaktionsumsätze mit boronsäuremodifizierten Peptiden erzielen zu können. Die Veresterungen zur Darstellung der löslichen Oligomere mit einem einheitlichen Oligomerisierungsgrad wurden NMR-spektroskopisch analysiert. Die Anwendbarkeit dieser Oligomere als Mimetika für die entsprechenden nativen Spezies wurde in ersten biomedizinischen Experimenten untersucht.



**Abbildung 1:** Vergleich zwischen der Fibrillenbildung und der gezielten Darstellung eines Oligomers über dynamisch-kovalente Chemie. Die löslichen Oligomere während der Fibrillenbildung weisen einen transienten Charakter auf. Durch Nutzung eines Templates, welches den Oligomerisierungsgrad bestimmt, können gezielt Oligomere synthetisiert werden. Eine unkontrollierte Aggregation kann dabei durch Wahl des Peptidausschnitts oder durch Modifikation der Sequenz verhindert werden.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

**André Wuttke**, Sebastian Nils Fischer, Annika Nebel, Michael Marsch und Armin Geyer. *Improved  $\delta$ -valerolactam templates for the assembly of A $\beta$ -miniAmyloids by boronic ester formation.*

*Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5032-5048. DOI: 10.1039/c6ob00565a

Weitere Veröffentlichungen:

**André Wuttke** und Armin Geyer. *Polyhydroxylated cyclic delta amino acids: Synthesis and conformational influences on biopolymers.*

*Top Heterocycl Chem* **2015**, DOI 10.1007/7081\_2015\_181.

Teile dieser Arbeit wurden bei folgender Veranstaltung vorgestellt:

**Poster:** „A $\beta$ -miniAmyloids based on boronic ester formation”

Berlin, 3. International Symposium of the Collaborative Research Center (SFB) 765: “Multivalency in Chemistry and Biochemistry”; 23. – 24. Oktober **2014**.

## **Inhaltsverzeichnis**

Kurzzusammenfassung	I
1. Einleitung	1
1.1. Peptid- und Proteinaggregation zu Fibrillen	1
1.2. Das Amyloid $\beta$ -Peptid	3
1.3. Das Prion-Protein	7
1.4. Strukturaufklärung von Peptiden mittels NMR-Spektroskopie	10
1.5. Boronsäuren	15
1.5.1. Die Boronsäureveresterung in aprotischen Lösungsmitteln	17
1.5.2. Die Boronsäureveresterung im wässrigen Milieu	20
1.5.3. Benzoboroxol als Bindungsmotiv für Diole	24
1.5.4. Die Boronsäureveresterung zum Aufbau von Peptidoligomeren mit vorgegebenem Oligomerisierungsgrad an Polyoltemplaten	26
2. Aufgabenstellung	31
3. Ergebnisse und Diskussion	34
3.1. Synthese und Boronsäureveresterung von $\delta$ -Valerolactamen	34
3.1.1. Synthese und Strukturanalyse von Hot=Tap-Derivaten	34
3.1.2. Qualitative Untersuchungen zur Boronsäureesterbildung der Hot=Tap-Derivate	41
3.1.3. Synthese und Strukturanalyse von bizyklischen all- <i>cis</i> - $\delta$ -Valerolactamen	44
3.1.4. Qualitative Untersuchungen zur Boronsäureesterbildung der hot=Tap-Derivate	53
3.1.5. Synthese, Strukturanalyse und Boronsäureveresterung von C8-modifizierten Thiazolidinlactamen	56
3.1.6. Semiquantitativer Vergleich der Affinität der synthetisierten Thiazolidinlactame gegenüber Boronsäuren	61

3.2. Synthese, Strukturanalyse und Boronsäureveresterung der hot=Tap-Oligomere	67
3.2.1. Synthese der hot=Tap-Oligomere	68
3.2.2. Boronsäureveresterung der hot=Tap-Homooligomere im Zweikomponentensystem in DMSO- $d_6$ zur Darstellung von A $\beta$ -Miniamyloiden	76
3.2.3. Boronsäureveresterung der hot=Tap-Homooligomere im Dreikomponentensystem in DMSO- $d_6$ zur Darstellung von A $\beta$ -Miniamyloiden	79
3.3. Darstellung von PrP(106-118)-Oligomeren an hot=Tap-Polyoltemplaten mittels Boronsäureveresterung im wässrigen Milieu	87
3.3.1. Untersuchung der Boronsäureveresterung an hot=Tap-Derivaten mit einfachen Boronsäuren im wässrigen Milieu	89
3.3.2. Synthese von benzoboroxolmodifizierten PrP(106-118)-Peptiden	91
3.3.3. <i>Dot Blot</i> -Experimente der PrP(106-118)-Oligomere	102
3.4. Der hot=Tap-Baustein als <i>turn</i> -Mimetikum	105
3.4.1. Synthese der zyklischen Hexapeptide mit einem hot=Tap-Baustein	106
3.4.2. Konformationsanalyse der zyklischen Hexapeptide mit einem hot=Tap-Baustein	109
3.4.3. Synthese, Strukturaufklärung und antimikrobielles Profil von einem hot <sup>P</sup> =Tap-Derivat des Gramicidin S	115
3.4.4. Synthese, Strukturanalyse und antimikrobielle Aktivität von C <sub>1</sub> -symmetrischen Gramicidin S-Derivaten mit längerem Alkylrest in der <i>turn</i> -Seitenkette	123
4. Zusammenfassung	131
5. Ausblick	135
6. Summary	136
7. Outlook	139
8. Experimenteller Teil	140

8.1. Allgemeine Anmerkungen	140
8.2. Allgemeine Vorschriften für die Festphasenpeptidsynthese	144
8.3. Allgemeine Synthesevorschriften	146
8.4. Darstellung der Verbindungen	151
Literaturverzeichnis	250
Anhang	262
Danksagung	332

## Abkürzungen

2-CTC	2-Chlortritylchlorid
Å	Ångström
A $\beta$	Amyloid $\beta$ -Peptid
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
AD	<i>Alzheimer's disease</i> (Alzheimer-Krankheit)
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Äq.	Äquivalent
arom.	aromatisch
ARS	Alizarinrot S
B	<i>Boat</i> (Wannenkonformation)
ber.	berechnet
bs	breites Singulett
Boc	<i>tert</i> -Butyl-dicarbonat
BTD	bizyklisches <i>turn</i> -Dipeptidmimetikum
°C	Grad Celsius
CCDC	<i>The Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CD	Circulardichroismus
COSY	<i>CORrelated SpectroscopY</i> (Korrelations-Spektroskopie)
CSA	Camphersulfonsäure
$\delta$	chemische Verschiebung
d	<i>day</i> (Tag)
DAD	Diodenarray-Detektor
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
dd	Doppeldoublett
DEAM	Diethanolamin
DEE	Diethylether

## Abkürzungen

---

DIC	<i>N,N'</i> -Di- <i>iso</i> -propylcarbodiimid
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Phosphorsäurediphenylesterazid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
E	<i>Envelope</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	lat.: <i>et alii</i> , <i>et aliae</i> ; und andere
EtOAc	Essigsäureethylester
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
Fmoc-OSu	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-succinimid
g	Gramm
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GS	Gramicidin S
h	Stunde
H	<i>Half-Chair</i> (Halbsesselkonformation)
HATU	2-(7-Aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	2-(1-H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> (Heterokern-Mehrbindungs-Korrelations-Spektroskopie)
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Benzotriazol
hot=Tap	D-Hydroxythreonin=Thiaprolin (Dipeptidmimetikum)
Hot=Tap	Hydroxythreonin=Thiaprolin (Dipeptidmimetikum)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)

## Abkürzungen

---

HPLC-MS	Kopplung von Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Massenspektrometrie
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i> (hochaufgelöste Massenspektrometrie)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> (Heterokern-Einquanten-Korrelations-Spektroskopie)
Hz	Hertz
IR	Infrarot
IVIg	intravenöses Immunglobulin
<i>J</i>	skalare Kopplung
K	Kelvin
$K_{\text{ass}}$	Gleichgewichtskonstante
m	Multiplett
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
MD	Moleküldynamik
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHK	minimale Hemmkonzentration
MHz	Megahertz
min	Minute
mL	Milliliter
mM	millimolar
mmol	Millimol
nAbs-A $\beta$	<i>naturally occurring autoantibodies against <math>\beta</math>-amyloid</i> (natürlich vorkommende Autoantikörper gegen das A $\beta$ -Peptid)
nAbs-PrP	<i>naturally occurring autoantibodies against the prion protein</i> (natürlich vorkommende Autoantikörper gegen das Prion-Protein)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
nm	Nanometer
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (Kernspinresonanz)



## Abkürzungen

---

NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i> (Kern-Overhauser-Effekt)
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i> (Kern-Overhauser-Effekt verstärkende Spektroskopie)
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
ppb	<i>parts per billion</i> (Teile pro Milliarde)
ppm	<i>parts per million</i> (Teile pro Million)
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
PrP	Prion-Protein
PS	Polystyrol
q	Quartett
$R_f$	Retentionsfaktor
tRNA	Transfer-Ribonukleinsäure
ROE	<i>Rotating-frame nuclear Overhauser Effect</i> (im rotierenden Koordinatensystem auftretender Kern-Overhauser-Effekt)
ROESY	<i>Rotating-frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> (Kern-Overhauser-Effekt verstärkende Spektroskopie im rotierenden Koordinatensystem)
RP	<i>Reversed Phase</i> (Umkehrphase)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
S	<i>Skew</i>
SPPS	<i>Solid Phase Peptide Synthesis</i> (Festphasenpeptidsynthese)
t	Triplet
tBu	<i>tert</i> -Butyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
Tf <sub>2</sub> O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilan

## Abkürzungen

---

TOCSY	<i>TOtal Correlation Spectroscopy</i> (Totale Korrelations-Spektroskopie)
$t_R$	Retentionszeit
TSP	Natrium-(Trimethylsilyl)-propionat- $d_4$
UV	Ultraviolett
Vis	<i>visible</i> (sichtbar)
WATERGATE	<i>WATER suppression by GrAdient Tailored Excitation</i>

Ein- und/oder Dreibuchstabenkode der kanonischen sowie weiteren für diese Arbeit relevanten Aminosäuren:

Ahx		$\epsilon$ -Aminohexansäure
Ala	A	Alanin
Arg	R	Arginin
Asn	N	Asparagin
Asp	D	Asparaginsäure
Cys	C	Cystein
Gln	Q	Glutamin
Glu	E	Glutaminsäure
Gly	G	Glycin
His	H	Histidin
Ile	I	Isoleucin
Leu	L	Leucin
Lys	K	Lysin
Met	M	Methionin
Orn		Ornithin
Phe	F	Phenylalanin
D-Phe	f	D-Phenylalanin
Pro	P	Prolin
Ser	S	Serin
Thr	T	Threonin
Trp	W	Tryptophan
Tyr	Y	Tyrosin
Val	V	Valin



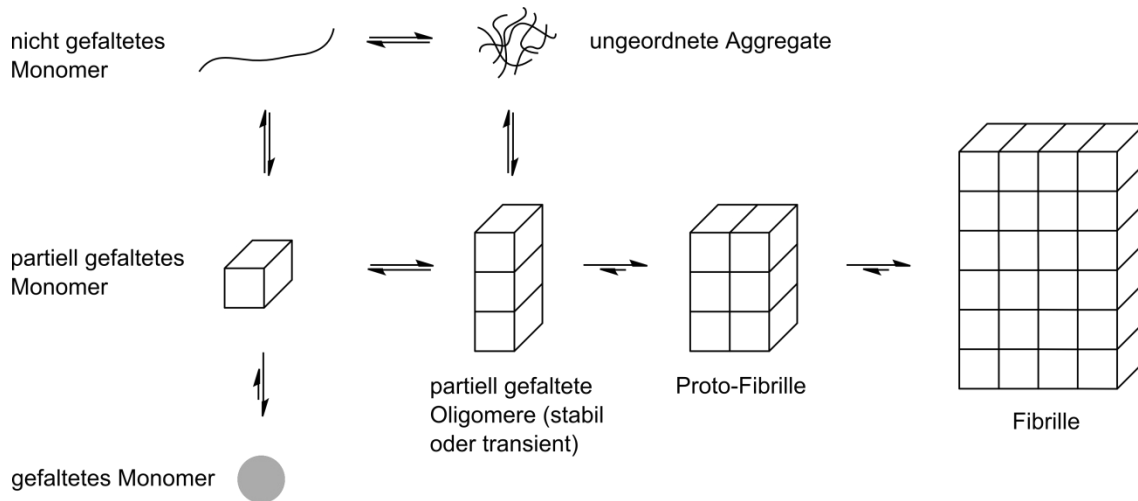
## 1. Einleitung

### 1.1. Peptid- und Proteinaggregation zu Fibrillen

Die Aggregation von Peptiden oder Proteinen zu hochgeordneten amyloiden Fibrillen spielt bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Alzheimer-Krankheit, der Parkinson-Krankheit und der spongiformen Enzephalopathie eine wichtige Rolle (Tabelle 1).<sup>[1,2]</sup> Der Aggregationsprozess beginnt mit dem ungefalteten Monomer (Abbildung 2). Zwischen diesem Monomer und dem nativen Peptid oder Protein existieren bestimmte Zwischenstufen, sogenannte partiell gefaltete Monomere.<sup>[1-3]</sup> Im Allgemeinen bilden vor allem die nicht oder partiell gefalteten Monomere zunächst transiente Oligomere. Grund hierfür können exponierte aggregationsanfällige Bereiche, wie z.B. hydrophobe Abschnitte sein, die beim nativ gefalteten Peptid oder Protein im Inneren eingeschlossen sind. Die transienten Oligomere können verschiedene Morphologien annehmen und einen unterschiedlichen Aggregationsgrad aufweisen.<sup>[4,5]</sup> Durch Anlagerung weiterer Bausteine können Aggregationskeime gebildet werden. Eine weitere Aggregation und strukturelle Homogenisierung führt zu Proto-Fibrillen, aus denen sich wiederum Fibrillen bilden, die grundsätzlich sehr stabil und unlöslich sind. Proto-Fibrillen und Fibrillen können fragmentieren und somit weitere Aggregationskeime bilden, an denen sich wieder transiente Oligomere anlagern können, wodurch der Aggregationsprozess beschleunigt wird.<sup>[2,6]</sup>

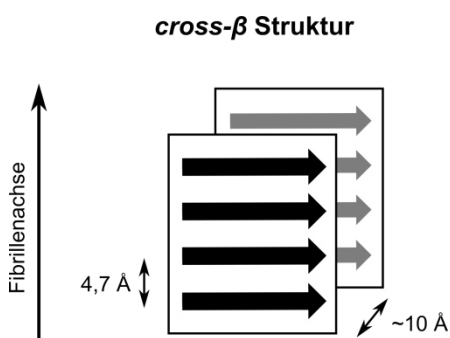
**Tabelle 1:** Beispiele einiger neurodegenerativer Krankheiten, die mit einer Amyloid-Aggregation in Verbindung stehen.<sup>[1,2]</sup>

Erkrankung	Peptid oder Protein	Anzahl der Aminosäuren
Alzheimer-Krankheit	Amyloid $\beta$ -Peptid	40 oder 42
Parkinson-Krankheit	$\alpha$ -Synuclein	140
Spongiforme Enzephalopathie	Prion-Protein	253
Amyotrophe Lateralsklerose	Superoxid-Dismutase 1	153
Huntington-Krankheit	Huntingtin-Fragmente	Variabel



**Abbildung 2:** Vereinfachte Darstellung der Aggregation eines Peptids oder Proteins zur Fibrille ausgehend von dem nicht gefalteten Monomer. Die gebildeten Oligomere sind in der Regel transient und zerfallen wieder zu Monomeren bis eine kritische Größe erreicht wird und sich ein Aggregationskeim gebildet hat. Durch weitere Anlagerungen werden die Fibrillen gebildet.

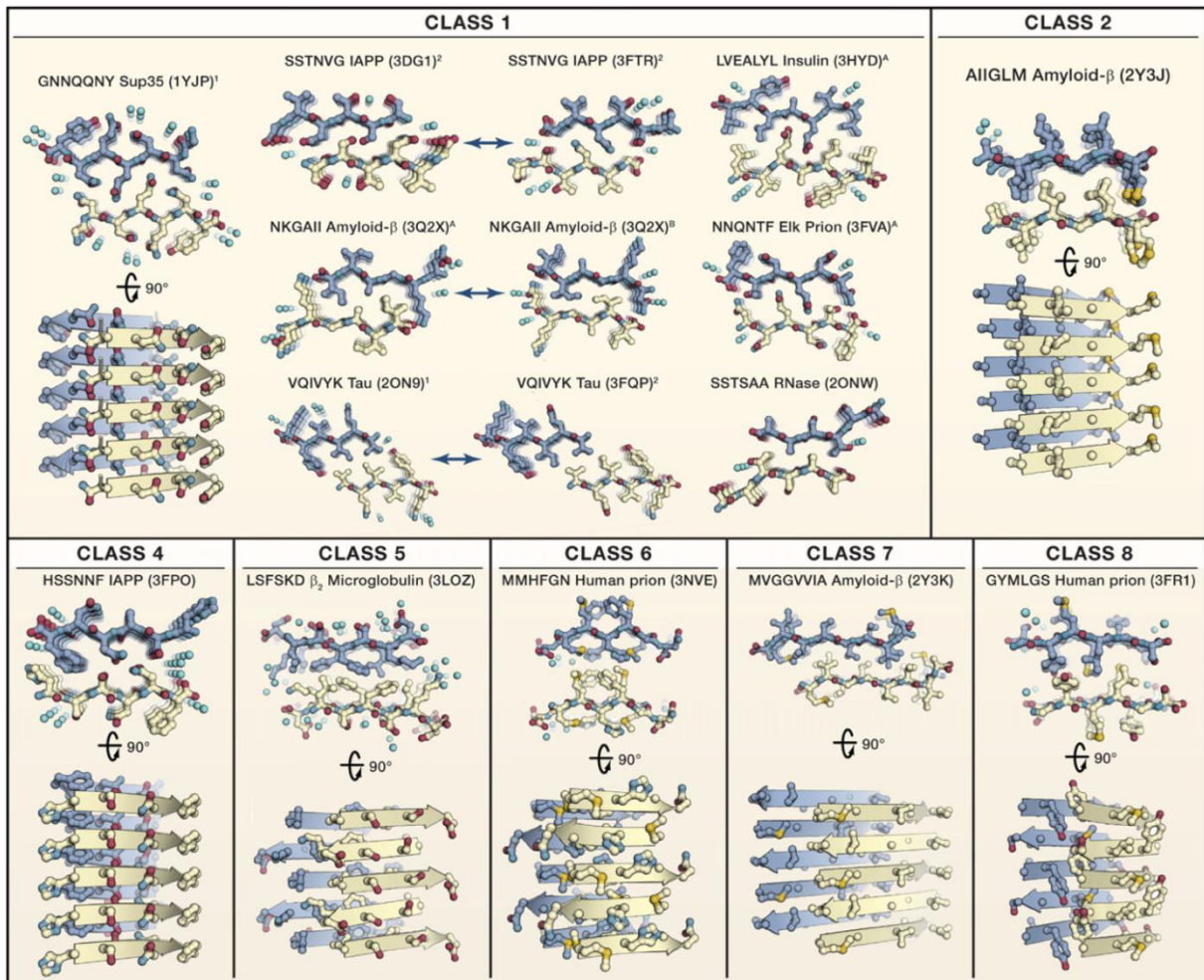
Strukturell zeigen Fibrillen von amyloidbildenden Proteinen oder Peptiden einige Gemeinsamkeiten. Sie sind reich an  $\beta$ -Faltblättern, welche entlang der Fibrillenachse verlaufen. Die einzelnen  $\beta$ -Stränge sind dabei senkrecht zu dieser Achse orientiert. Diese Anordnung wird allgemein als *cross- $\beta$*  Struktur bezeichnet. In Röntgendiffraktogrammen können Reflexionen bei 4,7 Å und etwa 10 Å beobachtet werden. Dabei spiegeln die 4,7 Å die Interstrangabstände und die 10 Å die Abstände zwischen den Faltblättern wieder (Abbildung 3).<sup>[7-9]</sup> Weiterhin lassen sich diese



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung der *cross- $\beta$*  Struktur mit den charakteristischen Abständen zwischen den  $\beta$ -Strängen.

Fibrillen als faserig und unverzweigt beschreiben, die im Allgemeinen einen Durchmesser von einigen Nanometern haben. Im Detail können sich Fibrillen aber stark voneinander unterscheiden und weisen eine hohe Diversität auf. Beispielsweise können die  $\beta$ -Faltblätter durch parallel oder auch durch antiparallel angeordnete  $\beta$ -Stränge gebildet werden. Weiterhin greifen die Seitenketten zweier  $\beta$ -Faltblätter wie die Zähne eines Reißverschlusses

ineinander, weshalb dieses strukturelle Merkmal als *steric zipper* bezeichnet wird. Je nachdem, ob die Fibrillen aus parallelen oder antiparallelen Faltblättern aufgebaut sind und auch abhängig von der Orientierung der zwei  $\beta$ -Faltblätter untereinander unterscheiden sich die *steric zippers* und können in verschiedene Klassen eingeteilt werden (Abbildung 4).<sup>[10,11]</sup>



**Abbildung 4:** Darstellung der verschiedenen Klassen der *steric zipper*. Diese beschreiben die Anordnung der Seitenketten zweier  $\beta$ -Faltblätter in der *cross- $\beta$*  Struktur zueinander. Für die einzelnen Klassen sind Beispiele mit den entsprechenden PDB-Codes gezeigt. Für Klasse 3 wurden bislang keine Beispiele gefunden, weshalb sie in dieser Abbildung nicht gezeigt ist. Für eine schematische Darstellung dieser *steric zipper*-Klasse sei auf die Literatur verwiesen.<sup>[10]</sup> Diese Abbildung ist entnommen aus D. Eisenberg, M. Jucker, *Cell* **2012**, *148*, 1188-1203.<sup>[11]</sup>

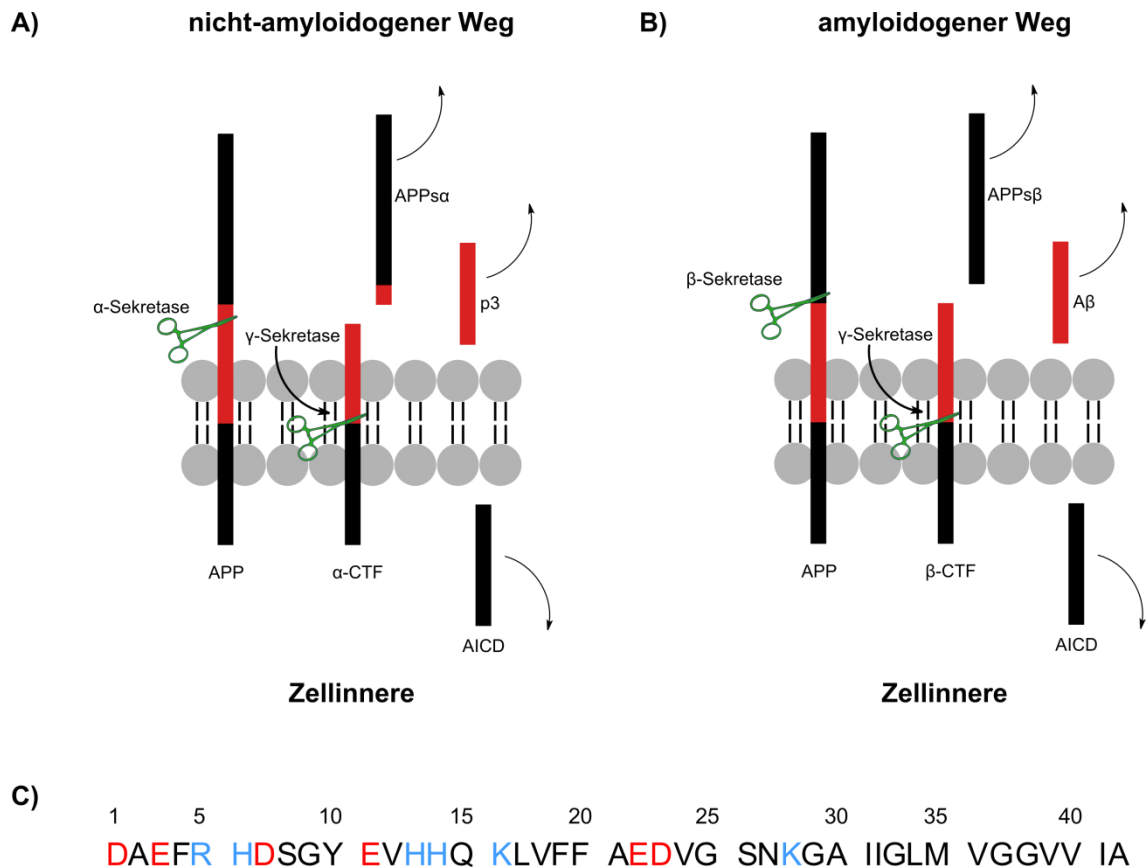
Da in dieser Arbeit Ausschnitte aus dem A $\beta$ -Peptid und dem Prion-Protein zur Darstellung von Peptidoligomeren mit vorgegebenem Oligomerisierungsgrad verwendet wurden, wird im Folgenden kurz auf diese beiden amyloidbildenden Polypeptide und die mit ihnen in Verbindung stehenden Krankheiten eingegangen.

## 1.2. Das Amyloid $\beta$ -Peptid

Die Alzheimer-Krankheit (*Alzheimer's disease*, AD) ist die häufigste neurodegenerative Krankheit und führt zur Demenz. Es ist zu erwarten, dass aufgrund der ansteigenden Lebenserwartung und dem damit verbundenen größeren Anteil älterer Menschen die Anzahl der Erkrankten weiter ansteigen wird.<sup>[12]</sup> Mit

dieser Krankheit verbunden sind kognitive Defizite, wie der Verlust des Erinnerungsvermögens, Störungen im Sprach- und Denkvermögen sowie Aufmerksamkeitsprobleme.<sup>[13]</sup> Neben dem Altern, Schädel-Hirn-Traumata und zerebrovaskulären Erkrankungen können unter anderem verschiedene Genmutationen einen Risikofaktor für AD darstellen.<sup>[14]</sup> Dadurch kommt es zu einer Anreicherung der A $\beta$ -Peptide, welche verschiedene oligomere Formen bilden können. Diese Spezies schädigen Nervenzellen und es kommt zur neuronalen Dysfunktion sowie zum Absterben dieser Zellen, was die beschriebenen Symptome und schlussendlich eine Demenz zur Folge hat. Diese Verlaufsbeschreibung wird in der Literatur auch als *amyloid cascade hypothesis* bezeichnet.<sup>[13,15,16]</sup> Besonders charakteristisch sind die sogenannten senilen Plaques im Gehirn von *Alzheimer*-Patienten. Diese extrazellulären Ablagerungen bestehen hauptsächlich aus den Amyloid  $\beta$ -Peptiden (A $\beta$ ). Zu dieser Gruppe gehören Peptide mit einer Länge von 39 bis 43 Aminosäuren, welche Bestandteil der C-terminalen Region des *amyloid precursor protein* (APP) sind und durch enzymatische Spaltung dieser Region erhalten werden können. APP ist ein Transmembranprotein und kann über den nicht-amyloidogenen oder den amyloidogenen Weg gespalten werden (Abbildung 5).<sup>[17]</sup> Im zuerst genannten Weg wird APP durch die  $\alpha$ -Sekretase in der extrazellulären Domäne zwischen den Aminosäuren Lys687 und Leu688 gespalten. Der gesplattene N-terminale Teil des APP, das so genannte APP $\alpha$ , wird ins Medium freigesetzt, während der C-terminale Teil ( $\alpha$ -CTF) in der Membran verankert bleibt. Im nächsten Schritt wird innerhalb der Transmembran-Domäne durch die  $\gamma$ -Sekretase ein A $\beta$ -Fragment abgespalten. Dabei handelt es sich hauptsächlich um A $\beta$ (17-40) oder A $\beta$ (17-42), welche auch als p3 bezeichnet werden. Die verbliebene APP intrazelluläre Domäne (AICD) wird ins Zellinnere freigesetzt.<sup>[17,18]</sup> Im amyloidogenen Weg werden die fibrillenbildenden A $\beta$ -Peptide gebildet. Vorwiegend handelt es sich dabei um A $\beta$ (1-40) und A $\beta$ (1-42), wobei nahezu 90% das A $\beta$ (1-40) und weniger als 10% das A $\beta$ (1-42) ausmachen.<sup>[18]</sup> Bei diesem Weg wird im ersten Schritt APP in der extrazellulären Domäne durch die  $\beta$ -Sekretase zwischen Met671 und Asp672 gespalten. Das dabei entstehende APP $\beta$  wird in das Medium freigesetzt. Im Anschluss kommt es zur Spaltung des in der Membran verbliebenen  $\beta$ -CTF durch die  $\gamma$ -Sekretase, wodurch ebenfalls AICD freigesetzt wird, allerdings auch die A $\beta$ -Peptide gebildet werden (Abbildung 5).<sup>[17,18]</sup>





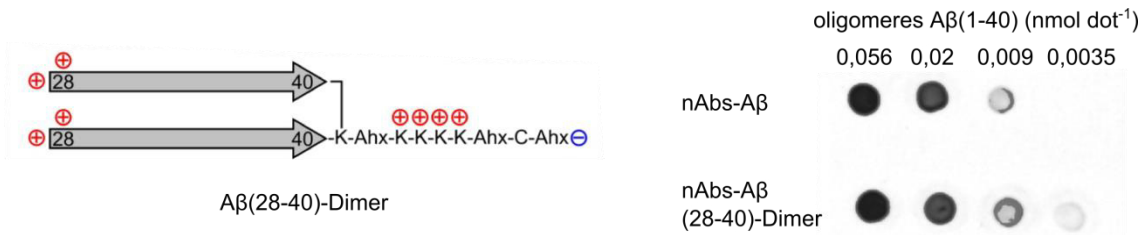
**Abbildung 5:** Schematische Darstellungen des nicht-amyloidogenen und des amyloidogenen Weg der Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins. A) Nicht-amyloidogener Weg der APP-Spaltung durch die α- und γ-Sekretase. B) Amyloidogener Weg bei dem zunächst die β-Sekretase das APPsβ abspaltet, ehe es durch die γ-Sekretase zur Freisetzung des Aβ-Peptids kommt. C) Aminosäuresequenz von Aβ(1-42). Bei Aβ(1-40) fehlen lediglich Ile41 und Ala42. Aminosäuren mit saurer Seitenkette sind rot, mit basischer Seitenkette blau und mit neutraler Seitenkette schwarz dargestellt.

Die Peptide Aβ(1-40) und Aβ(1-42) haben einen amphiphilen Charakter, da sich von Asp1-Lys28 vorwiegend polare Aminosäuren befinden und der C-terminale Bereich vor allem aus unpolaren Aminosäuren besteht. Aus diesem Grund ist Aβ in der Lage mizellenartige Strukturen auszubilden, die als Reservoir für die Monomere dienen können, aus denen sich dann über oligomere Spezies die unlöslichen Fibrillen bilden.<sup>[6,19,20]</sup> Es ist heute allgemein akzeptiert, dass lösliche Oligomere der Aβ-Peptide die neurotoxischen Spezies darstellen. Ihre Wirkung beruht dabei unter anderem auf der Insertion in Zellmembranen, wodurch deren Struktur gestört und ihre Permeabilität erhöht wird, was z.B. zu einer  $\text{Ca}^{2+}$ -Dysregulation führt.<sup>[21,22]</sup> Weiterhin können Aβ-Oligomere divalente Kupferkomplexe bilden, welche unter geeigneten Bedingungen eine Lipidperoxidation einleiten können. Dies führt im Weiteren zur Apoptose der betreffenden Zelle.<sup>[23]</sup> Andere diskutierte Wirkmechanismen sind die Bindung an andere zelluläre Spezies, wie die *amyloid*

*beta-peptide binding alcohol dehydrogenase* (ABAD) und die Katalase. Eine Bindung von A $\beta$  an diese beiden Enzyme wird mit oxidativen Stress in Verbindung gebracht.<sup>[23–25]</sup>

Eine detaillierte Strukturaufklärung der löslichen Oligomere ist aufgrund ihrer transienten Natur äußerst schwierig, wodurch nur begrenzte strukturelle Information erhalten werden können. Weiterhin kommt hinzu, dass dargestellte oder isolierte A $\beta$ -Oligomere aus verschiedenen Spezies mit einer unterschiedlichen Größenverteilung bestehen. Es wurden zudem verschiedene Morphologien, wie beispielsweise globuläre Strukturen oder sphärische Partikel, identifiziert.<sup>[5,20,26]</sup> Diese Heterogenität solcher A $\beta$ -Oligomere kommt durch die unterschiedlichen Präparationsprotokolle, aber auch durch den metastabilen Charakter der Oligomere innerhalb einer Probe zustande.<sup>[27]</sup> Eine korrekte Korrelation zwischen Oligomergröße, Struktur und Neurotoxizität ist daher schwierig, zumal über unterschiedliche Methoden dargestellte A $\beta$ -Oligomere überlappende Profile in Struktur und biologischen Effekten aufweisen.<sup>[5]</sup> Synthetische Oligomere mit einem bestimmten Oligomerisierungsgrad des A $\beta$ -Peptids, bzw. Ausschnitte aus diesem, bieten demnach eine Möglichkeit weitere Hinweise bezüglich der Struktur und den damit verbundenen biologischen Effekten bestimmter A $\beta$ -Oligomere zu erhalten. *Dr. Roeder* konnte mehrere lösliche Oligomere des A $\beta$ (28-40), sogenannte A $\beta$ -Miniamyloide, synthetisieren. Diese zeigten einen signifikanten bis sehr hohen  $\beta$ -Faltblattanteil und keine Tendenz zur Ausbildung von Fibrillen.<sup>[28]</sup> Weiterhin konnten mit einem von *Dr. Roeder* synthetisierten A $\beta$ -Miniamyloid mittels Affinitätschromatographie natürlich vorkommende Antikörper gegen A $\beta$  (nAbs-A $\beta$ ) aus intravenösen Immunglobulinen (IVIg) isoliert werden. Diese isolierten Antikörper zeigten in *Dot Blot*-Experimenten eine vergleichbare Affinität gegenüber oligomeren Spezies von A $\beta$ (1-40) wie entsprechende nAbs-A $\beta$ , die aus IVIg mit Cys-A $\beta$ (1-42) isoliert werden konnten (Abbildung 6).<sup>[28,29]</sup> Diese polyklonalen Antikörper binden vorwiegend oligomere A $\beta$ -Spezies, jedoch keine Fibrillen. In *in vitro* Experimenten konnte gezeigt werden, dass sowohl die Aggregation als auch die Toxizität von A $\beta$  durch nAbs-A $\beta$  reduziert wird.<sup>[30,31]</sup> Damit zeigen die Ergebnisse von *Dr. Roeder*, dass A $\beta$ -Miniamyloide genutzt werden können, um Bindungsprofile von den nAbs-A $\beta$  zu untersuchen und diese in Korrelation zu der Sekundärstruktur des Miniamyloids zu bringen. Dadurch

können Hinweise zu den strukturellen Eigenschaften von A $\beta$ -Oligomeren erhalten werden.

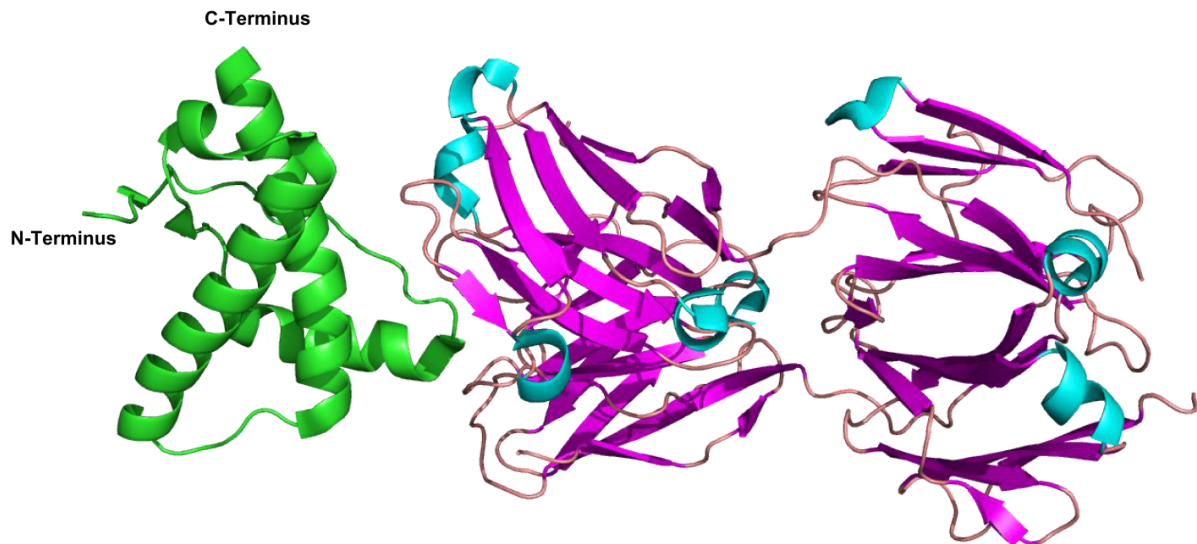


**Abbildung 6:** Von Dr. Roeder synthetisiertes A $\beta$ (28-40)-Dimer über eine Lysin-Verzweigung. Mit Hilfe dieses Miniampylids wurden Autoantikörper aus IVIg isoliert (nAbs-A $\beta$ (28-40)-Dimer), die eine vergleichbare Affinität gegenüber oligomeren A $\beta$ (1-40) aufweisen, wie die mit nativen A $\beta$  isolierten nAbs-A $\beta$ .<sup>[28,29]</sup>

### 1.3. Das Prion-Protein

Das zelluläre Prion-Protein (PrP<sup>C</sup>) ist ein membranverankertes Glykoprotein, das hauptsächlich im zentralen Nervensystem exprimiert wird und in vielen Spezies vorkommt. Beim murinen-PrP besteht die Vorläuferproteinsequenz aus 254 Aminosäuren, wobei die ersten 22 des N-Terminus nach dem Transport zum endoplasmatischen Retikulum abgespalten werden. Weiterhin werden die letzten 23 Aminosäuren des C-Terminus entfernt und das Protein mit einem Glykosylphosphatidylinositolanker (GPI-Anker) modifiziert. Dieser Anker ermöglicht dem PrP<sup>C</sup> die Lokalisation in Zellmembranen durch Verankerung mit der Lipiddoppelschicht.<sup>[32,33]</sup> Weiterhin wird das Protein mit zwei N-gebundenen Oligosaccharidketten an Asn180 und Asn196 modifiziert.<sup>[34,35]</sup> Strukturell besteht das murine-PrP<sup>C</sup> aus zwei unterschiedlichen Domänen. Zum einen aus einer flexiblen und unstrukturierten N-terminalen Domäne (23-124) und zum anderen aus der globulären C-terminalen Region (125-228), welche aus zwei antiparallel zueinander verlaufenden kurzen  $\beta$ -Strängen und drei  $\alpha$ -Helices besteht.<sup>[35-38]</sup> Die Sequenzhomologie der strukturierten Domäne vom humanen-PrP zu anderen Säugetieren liegt im Bereich von 87% – 97%. In Kristallstrukturanalysen dieser Domäne von verschiedenen rekombinanten Prion-Proteinen, welche mit Hilfe eines stabilisierenden Antikörpers (Fab-Fragment des POM1-Antikörpers) kristallisiert wurden, konnte gezeigt werden, dass die kurzen  $\beta$ -Stränge und die drei  $\alpha$ -Helices von leicht abweichenden Resten gebildet werden. Beispielsweise werden die  $\alpha$ -Helices des Rinder-PrP's von den Abschnitten 155-167, 183-205 und 211-233

gebildet, während diese Sekundärstrukturelemente beim Hirsch-PrP in den Bereichen 136-146, 164-185 und 192-215 zu finden sind.<sup>[38]</sup> In Abbildung 7 ist die Kristallstruktur des humanen-PrP<sup>C</sup>(120-230) gezeigt, welches mit dem Fab-Fragment des POM1-Antikörpers kristallisiert wurde.<sup>[39]</sup>



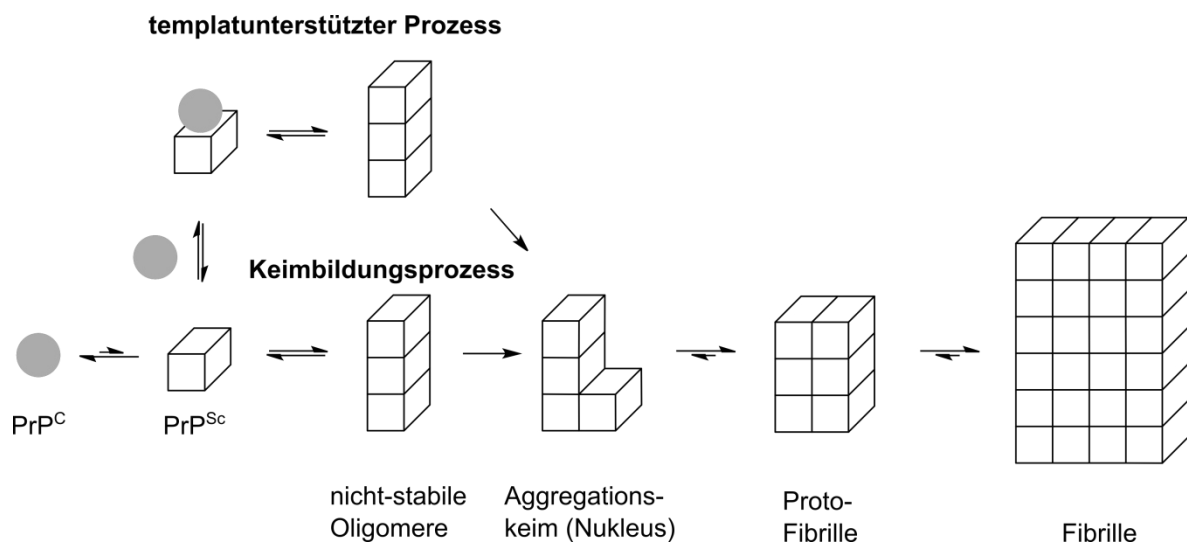
**Abbildung 7:** Kristallstruktur des humanen-PrP<sup>C</sup>(120-230) im Komplex mit dem Fab-Fragment des POM1-Antikörpers (PDB: 4DGI). Das Prion-Protein ist grün dargestellt. Die  $\beta$ -Faltblätter des Fab-Fragments sind pink und die  $\alpha$ -Helices türkis eingefärbt.

Die physiologischen Funktionen des PrP<sup>C</sup> sind weitestgehend unbekannt. Verschiedene Studien lassen vermuten, dass dieses Protein am Neuritenwachstum, der neuronalen Erregbarkeit und der Regulation von Ionenkanälen beteiligt ist.<sup>[35]</sup> Darüber hinaus wird für PrP<sup>C</sup> eine Rolle beim Schutz von Zellen vor oxidativem Stress und bei vielen weiteren physiologischen Prozessen angenommen.<sup>[33]</sup>

Dieses Protein ist allerdings vor allem durch die Prionen-Krankheiten bekannt. Diese gehören zur Klasse der neurodegenerativen Krankheiten und verlaufen tödlich. Verantwortlich für diese Erkrankungen ist die Konformationsänderung des PrP<sup>C</sup> zum PrP<sup>Sc</sup>, welches einen erhöhten  $\beta$ -Faltblattanteil hat und aggregiert, was zu charakteristischen Ablagerungen dieser Aggregate im Gehirn führt. Damit stellt PrP<sup>Sc</sup> die pathogene Form dieses Enzyms dar. Der Index „Sc“ steht für Scrapie, die die älteste bekannte Art dieser Krankheiten ist und bei Schafen sowie Ziegen auftritt. Zu den humanen Prionen-Krankheiten gehören unter anderem die Creutzfeld-Jacob-Krankheit, Kuru, das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom und die tödliche familiäre Schlaflosigkeit. Im Allgemeinen werden sie auch als *transmissible*

*spongiform encephalopathy* (TSE, übertragbares schwammartiges Hirnleiden) bezeichnet.<sup>[32]</sup> Neben Genmutationen als Ursachen dieser Krankheiten können TSE auch über orale oder parenterale Aufnahme, eine intrazerebrale Verabreichung von PrP<sup>Sc</sup> und nach neueren Erkenntnissen wohl auch über Aerosole übertragen werden.<sup>[40]</sup>

Der Prozess der Konformationsänderung des PrP<sup>C</sup> zum PrP<sup>Sc</sup> und die daraus folgende Aggregation sind nicht vollständig geklärt, es konnten jedoch im Wesentlichen zwei Modelle entwickelt werden (Abbildung 8). Zunächst ist davon auszugehen, dass diese Konformationsänderung nicht begünstigt ist und somit das Gleichgewicht deutlich auf der Seite der natürlichen Form liegt. Im Keimbildungsprozess entstehen durch Anlagerung mehrerer gebildeter PrP<sup>Sc</sup> über instabilere Oligomere sogenannte Aggregationskeime. Aufgrund der hohen Barriere PrP<sup>Sc</sup> zu bilden ist dieser Prozess selten. Aus den Aggregationskeimen können durch weitere Anlagerung relativ schnell Protofibrillen und letztendlich Fibrillen entstehen. Durch Fragmentierung dieser beiden können zusätzliche Aggregationskeime gebildet werden, wodurch der gesamte Prozess bis zur Fibrillenbildung beschleunigt wird. Im templatunterstützten Prozess kann ein gebildetes PrP<sup>Sc</sup>, bzw. ein Oligomer von diesem, mit der nativen Form interagieren und somit als Templat für die Konformationsänderung eines PrP<sup>C</sup> dienen (Abbildung 8).<sup>[3,41–43]</sup> Dieser Prozess könnte durch weitere Enzyme oder Chaperone erleichtert werden.<sup>[41]</sup>



**Abbildung 8:** Verallgemeinerte Darstellung der Aggregation des Prion-Proteins zu Fibrillen. Entscheidend ist die Konformationsänderung von PrP<sup>C</sup> zu PrP<sup>Sc</sup>. Zum Verständnis für die Aggregation wurden im Wesentlichen der templatunterstützte Prozess und der Keimbildungsprozess entwickelt.

Es wird nach aktuellem Stand davon ausgegangen, dass nicht die fibrillenartigen Aggregate des PrP<sup>Sc</sup> neurotoxisch sind, obwohl sie einen infektiösen Charakter besitzen, sondern kleinere Oligomere und andere pathologische Konformere.<sup>[44,45]</sup> Allerdings sind die genauen neurotoxischen Mechanismen nicht geklärt, auch wenn verschiedene Studien einige mögliche pathogene Ursachen, die letztendlich zum Zelltod führen, vermuten lassen.<sup>[46]</sup> Es konnte gezeigt werden, dass für eine neurotoxische Wirkung ebenfalls PrP<sup>C</sup> notwendig ist.<sup>[47–49]</sup> Weiterhin zeigten *Chesebro et al.*, dass durch Entfernung des GPI-Ankers und damit dem Vorliegen von ausschließlich extrazellulären monomeren PrP<sup>C</sup> nach Inokulation von PrP<sup>Sc</sup> keine klinischen Anzeichen einer Erkrankung bei Mäusen auftreten, obwohl weiteres PrP<sup>Sc</sup> gebildet wird.<sup>[50]</sup> Dadurch kann angenommen werden, dass membranständiges PrP<sup>C</sup> wichtig ist, um eine neurotoxische Wirkung hervorzurufen. Dies könnte beispielsweise durch Signalweiterleitung von PrP<sup>C</sup>, welches durch PrP<sup>Sc</sup> gebunden wird, geschehen.<sup>[45,49]</sup>

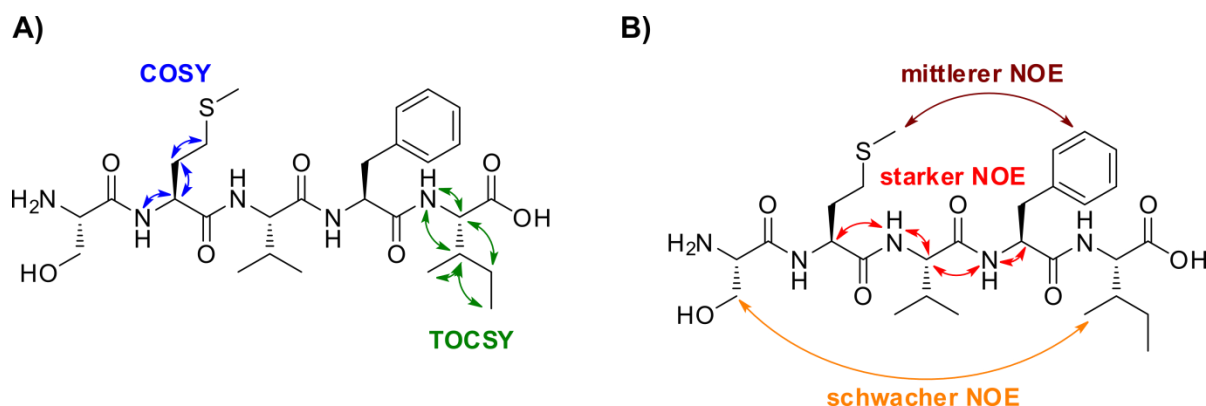
Zur Untersuchung der Wirkungsweise des Prion-Proteins werden häufig Modellsysteme verwendet. Dazu eignet sich besonders der Ausschnitt 106-126 aus humanem-PrP, welcher einen polaren N- (KTNMKHM) und einen hydrophoben C-Terminus (AGAAAAGAVVGGLG) hat. PrP(106-126) weist eine hohe Neigung zur Ausbildung von  $\beta$ -Faltblätter auf, ordnet sich zu fibrillären Strukturen an und ist neurotoxisch.<sup>[51–53]</sup> Durch den Austausch des Ala117 durch Val werden die fibrillinogenen und neurotoxischen Eigenschaften verstärkt.<sup>[54]</sup> Weiterhin wurde PrP(106-126 A117V) als Modellpeptid für PrP<sup>Sc</sup> genutzt.<sup>[55]</sup> *Wei et al.* ist es damit gelungen natürlich vorkommende Autoantikörper gegen PrP (nAbs-PrP), welche die Fibrillenbildung und die Neurotoxizität des PrP(106-126 A117V) hemmen, aus intravenösem Immunglobulin (IVIg) zu isolieren und zu reinigen.<sup>[56]</sup>

#### 1.4. Strukturaufklärung von Peptiden mittels NMR-Spektroskopie

Zur Strukturaufklärung von Peptiden können mehrere Methoden genutzt werden. Die Kristallstrukturanalyse liefert einen genauen Einblick in den atomaren Aufbau einer Verbindung, ist allerdings nicht für alle Peptide geeignet. Weiterhin kann die erhaltene Kristallstruktur die Dynamik von flexibleren Bereichen, wie beispielsweise der Seitenkette einer Aminosäure, nicht ausreichend widerspiegeln. Aus diesem

Grund spielen Methoden, die eine Strukturaufklärung der Verbindung in Lösung ermöglichen, eine wichtige Rolle. Gerade bei größeren Peptiden oder Proteinen wird dabei die CD-Spektroskopie verwendet. Mit dieser Methode ist es möglich die Sekundärstruktur eines Peptids oder die Anteile der unterschiedlichen Strukturelemente in einem Protein zu bestimmen.<sup>[57,58]</sup> Der Nachteil dieser Methode ist, dass lediglich gemittelte Informationen über die Struktur erhalten werden. Demnach ist es beim Auftreten mehrerer Strukturelemente mithilfe der CD-Spektroskopie nicht möglich zu bestimmen, welche Bereiche des Proteins eine der ermittelten Sekundärstrukturen ausbilden. Für eine detailliertere Analyse der gebildeten Strukturelemente in Lösung eignet sich vor allem die Kernresonanzspektroskopie (*Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; NMR), sofern aufgrund zu starker Überlagerungen der Signale eine genaue Interpretation nicht verhindert wird. Für Proteine ist zudem eine Isotopenmarkierung ( $^{13}\text{C}$  und  $^{15}\text{N}$ ) nötig, um eine Strukturanalyse mithilfe von NMR-Methoden durchzuführen.<sup>[59]</sup> Für eine detaillierte Strukturanalyse von Peptiden mittels NMR-Spektroskopie müssen die erhaltenen Signale eines  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums allerdings erst den einzelnen Protonen eindeutig zugeordnet werden. Dazu bedarf es der Anwendung von 2D-NMR-Methoden, wie TOCSY, HSQC, HMBC und ROESY/NOESY. Mithilfe eines TOCSY-Experiments lassen sich skalare Kopplungen innerhalb eines Spinsystems messen. Dadurch ist es möglich zu bestimmen, welche Signale einer Aminosäure zuzuordnen sind. Weiterhin lassen sich durch Auswertung eines HSQC-Spektrums die für Peptide üblichen diastereotopen Protonenpaare ermitteln. Die Sequenzierung der einzelnen Aminosäuren in einem Peptid erfolgt durch Zuhilfenahme von ROESY-, bzw. NOESY-Spektren. Diese basieren auf dem *Nuclear Overhauser Effect* (NOE) und liefern Informationen über die räumlichen Abstände der Protonen. Im Gegensatz zu TOCSY-Experimenten kommt es bei ROESY- und NOESY-Messungen nicht zu einem Magnetisierungstransfer über Bindungen, sondern über den Raum. Die zu beobachtende Intensität des Signals ist dabei von dem Abstand der zwei Protonen zueinander abhängig und nimmt mit der sechsten Potenz des Abstands der betreffenden Kerne ab.<sup>[60]</sup> Ein starkes NOE-Signal bedeutet demnach einen kurzen Abstand, während ein schwaches Signal einen größeren Abstand widerspiegelt. Im Fall der Sequenzierung eines Peptids werden die NOE-Signale eines Amidprotons der Aminosäure in Position  $i$  zu dem eigenen und dem  $\text{H}_\alpha$  der Aminosäure in

Position  $i-1$  genutzt (Abbildung 9). Durch die Informationen aus dem TOCSY-Spektrum lässt sich das Eigene von dem  $H\alpha$  in der  $i-1$  Position unterscheiden. Dieses Vorgehen der Sequenzierung wird auch als *sequential walk* bezeichnet.

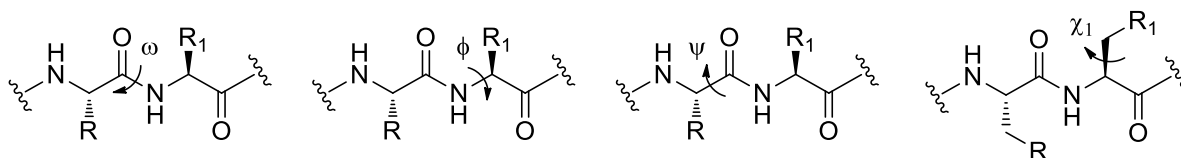


**Abbildung 9:** Darstellung der 2D-NMR-spektroskopischen Methoden, die für die Sequenzierung und Strukturaufklärung von Peptiden genutzt werden können. A) Das COSY-Spektrum erlaubt lediglich die Detektion von  $^3J$ -Kopplungen, während in TOCSY-Spektren Kopplungen über das gesamte Spinsystem zu beobachten sind. B) Die aus einem NOESY-Spektrum erhaltenen NOE-Kontakte können basierend auf ihrer Intensität in verschiedene Gruppen eingeteilt werden (schwach, mittel und stark). Starke NOE-Kontakte dienen dabei vorwiegend der Sequenzierung, während durch mittlere und schwache NOE-Signale nützliche strukturelle Informationen gewonnen werden können.

Um detailliertere strukturelle Informationen aus dem ROESY-, bzw. NOESY-Spektrum zu erhalten, können die Signale quantifiziert werden. Dazu kann das Integral eines Signals zwischen zwei Kernen mit einem bekannten Abstand zur Kalibrierung genutzt werden. Anschließend können auch die Intensitäten anderer Kreuzsignale für die Erstellung eines Strukturmodells verwendet werden.<sup>[61]</sup> In den meisten Fällen wird allerdings eine semi-quantitative Auswertung des Spektrums durchgeführt. Dafür werden die Signale in die Gruppen „schwach (w)“, „mittel (m)“ und „stark (s)“ eingeteilt. Besonders interessant für die Strukturaufklärung sind dabei vor allem mittlere und schwache NOE-Signale (Abbildung 9).

Weitere wichtige Parameter für die Strukturaufklärung von Peptiden stellen die  $^3J_{NH,H\alpha}$ -Kopplungskonstanten dar, die Aufschluss über die Rückgratkonformation geben können. Diese vicinalen Kopplungskonstanten korrelieren mit den entsprechenden  $\Phi$ -Winkeln des Peptidrückgrats (Abbildung 10). Dieser Zusammenhang kann durch die *Karplus*-Gleichung beschrieben werden.<sup>[62,63]</sup> Die Formel enthält empirische Parameter, die vom betrachteten Molekülsystem abhängig sind. Für peptidische Verbindungen wurden im Laufe der Zeit einige Parametrisierungen bestimmt (Tabelle 2).<sup>[64]</sup>





**Abbildung 10:** Torsionswinkel des Peptidrückgrats und der erste Seitenkettentorsionswinkel.

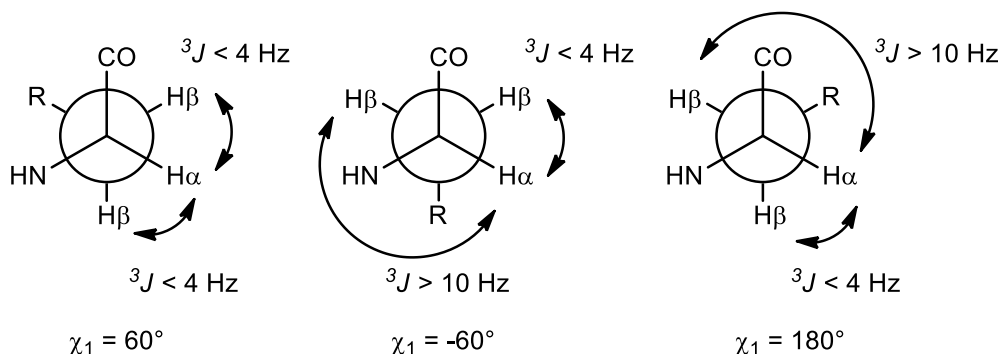
Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass eine relativ große Kopplungskonstante von etwa 9 Hz für ein gestrecktes Rückgrat spricht, welches typisch für  $\beta$ -Faltblätter ist. Dabei ist die theoretisch zu erwartende Kopplungskonstante für ein paralleles  $\beta$ -Faltblatt größer als für ein antiparalleles. Werte im Bereich von 4 – 5 Hz deuten hingegen eher auf eine helikale Struktur hin.<sup>[65]</sup>

**Tabelle 2:** Allgemeine Form der *Karplus*-Gleichung und aus der Literatur bekannte Parametrisierungen dieser Formel für peptidische Verbindungen.<sup>[64]</sup>

$^3J_{NH,H\alpha} = A \cdot \cos^2\theta + B \cdot \cos\theta + C$ $(\theta = \Phi - 60^\circ \text{ für L-AS; } \theta = \Phi + 60^\circ \text{ für D-AS})$		
A	B	C
6,4	-1,4	1,9
6,0	-1,4	2,4
6,7	-1,3	1,5
6,51	-1,76	1,60
7,09	-1,42	1,55
7,90	-1,05	0,65
7,13	-1,31	1,56

Weitere nützliche NMR-Parameter zur Strukturaufklärung sind die  $^3J_{H\alpha,H\beta}$ -Kopplungskonstanten, sofern eine zu starke Überlagerung mehrerer Signale ein Auslesen der Werte nicht verhindert. Diese Kopplungskonstante steht in direktem Zusammenhang mit dem ersten Seitenkettenwinkel  $\chi_1$  (Abbildung 10). Wird aufgrund einer Rotationsbarriere ein Rotamer bevorzugt, so spiegelt sich dies auch in den entsprechenden Kopplungskonstanten wieder. Bei zwei  $^3J_{H\alpha,H\beta}$ -Kopplungskonstanten mit einem Wert  $< 4$  Hz befinden sich beide  $\beta$ -Protonen bevorzugt *gauche* zum  $H\alpha$ , was einen  $\chi_1$ -Winkel von  $60^\circ$  entspricht. Bei einer Kopplungskonstante von  $> 10$  Hz und einer von  $< 4$  Hz hingegen hat dieser Winkel eher einen Wert von  $180^\circ$  oder

$-60^\circ$  (Abbildung 11).<sup>[66]</sup> Diese Ergebnisse können mit dazu passenden NOE-Kontakten bestätigt werden.



**Abbildung 11:** Darstellung von möglichen H $\beta$ -Konformationen einer  $\alpha$ -L-Aminosäure mit den dazugehörigen  $^3J_{H\alpha,H\beta}$ -Kopplungskonstanten und dem daraus resultierenden Seitenkettentorsionswinkel  $\chi_1$ .

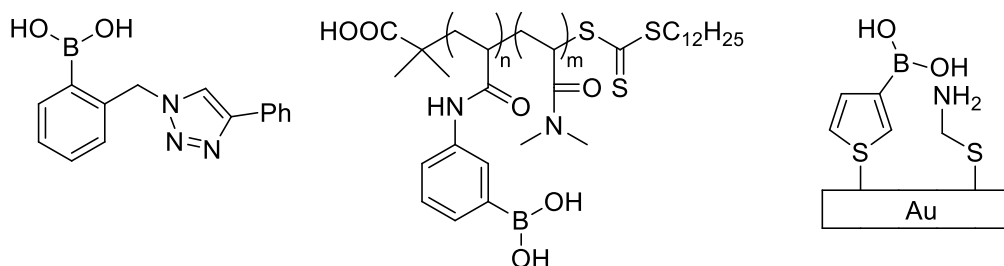
Darüber hinaus kann die Identifizierung von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen nützliche Informationen zur Strukturaufklärung von Peptiden liefern, da bestimmte Muster in den verschiedenen Strukturtypen vorkommen. Dazu können  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des zu untersuchenden Peptids bei verschiedenen Temperaturen aufgenommen werden, um die Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung (in ppb/K) der Amidprotonen zu bestimmen.<sup>[67,68]</sup> Dabei zeigen zum Lösungsmittel und nicht in eine H-Brücke involvierte Amidprotonen eine höhere Temperaturabhängigkeit, während die entsprechenden Protonen die eine Wasserstoffbrücke zu einem Carbonylsauerstoff ausbilden eine geringere Abhängigkeit aufweisen. Wird DMSO als Lösungsmittel verwendet, so kann von einer intramolekularen H-Brücke bei einem Wert von ungefähr  $-2 \text{ ppb/K}$  ausgegangen werden, während Temperaturgradienten  $< -4 \text{ ppb/K}$  auf eine Orientierung des Amidprotons zum Lösungsmittel hinweisen.<sup>[69]</sup> Bei anderen Lösungsmitteln können sich diese Grenzen verschieben. Beispielsweise wurden in wässriger Lösung für wasserstoffbrückenbildende Protonen Werte  $< -4 \text{ ppb/K}$  ermittelt.<sup>[70]</sup>

## 1.5. Boronsäuren

Da in dieser Arbeit die Veresterung von Boronsäuren zum Aufbau von Peptidoligomeren mit vorgegebenem Oligomerisierungsgrad verwendet wurde, wird im Folgenden auf die theoretischen Hintergründe dieser Reaktion näher eingegangen.

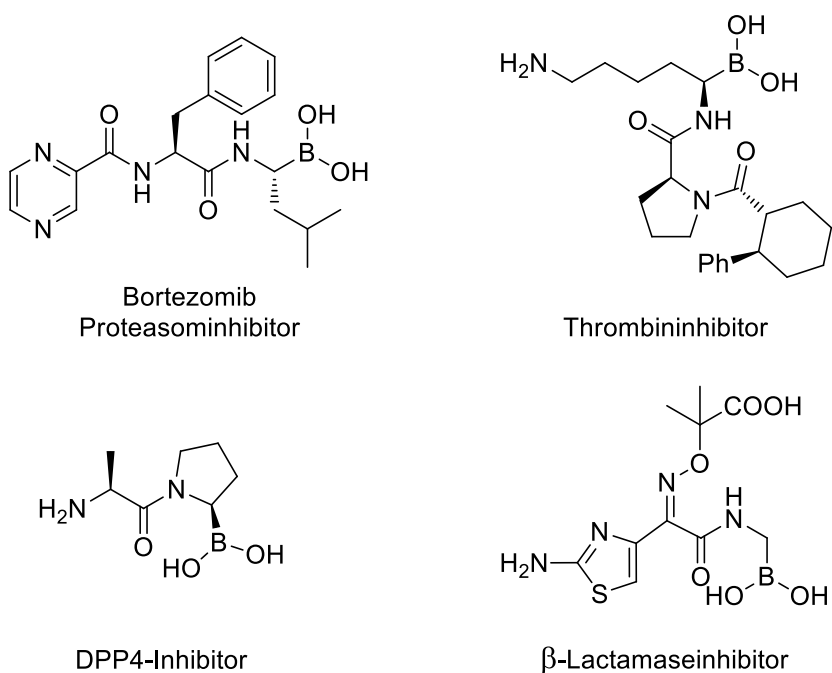
Boronsäuren werden in der organischen Chemie in vielen unterschiedlichen Gebieten verwendet. Besonders bekannt sind sie unter anderem durch ihren Einsatz als Organometallverbindung in der *Suzuki-Kupplung*.<sup>[71–75]</sup> Aber auch in einigen anderen Kreuzkupplungen,<sup>[76]</sup> wie zum Beispiel der *Liebeskind-Srogl-Kupplung*<sup>[77–79]</sup> oder zur Bildung von N-C-Bindungen durch eine kupferkatalysierte Kreuzkupplung,<sup>[80–83]</sup> können Boronsäuren als Substrate verwendet werden. Weiterhin wurden Boronsäuren als Edukte für die Synthese von unnatürlichen  $\alpha$ -Aminosäuren beschrieben.<sup>[84,85]</sup> Darüber hinaus wurden Arylboronsäuren für die asymmetrische Reduktion von Ketonen<sup>[86]</sup> und als Katalysator für die Bildung eines Amids aus unpolaren Carbonsäuren und Aminen genutzt.<sup>[87]</sup>

Nach den ersten beschriebenen reversiblen Reaktionen zwischen Boronsäuren und Diolen in den 1950er<sup>[88–90]</sup> haben sich im Laufe der Zeit viele Anwendungen für diese Reaktion entwickelt. Dazu zählt unter anderem die Entwicklung von boronsäurebasierenden Sensoren für Saccharide.<sup>[91–96]</sup> Die Breite der unterschiedlichen Sensoren reicht dabei von niedermolekularen Verbindungen,<sup>[97–102]</sup> über oligomere Strukturen<sup>[103]</sup> oder Polymere,<sup>[104–106]</sup> bis hin zu funktionalisierten Oberflächen, bzw. Materialien (Abbildung 12).<sup>[107–111]</sup> Darüber hinaus wurden Sensoren für Catechole, wie Dopamin, entwickelt.<sup>[102,112,113]</sup>



**Abbildung 12:** Beispiele von boronsäurebasierenden Sensoren für Saccharide. *Links:* niedermolekularer Sensor.<sup>[107]</sup> *Mitte:* boronsäureenthaltendes Polymer.<sup>[106]</sup> *Rechts:* eine mit Boronsäure funktionalisierte Goldoberfläche.<sup>[111]</sup>

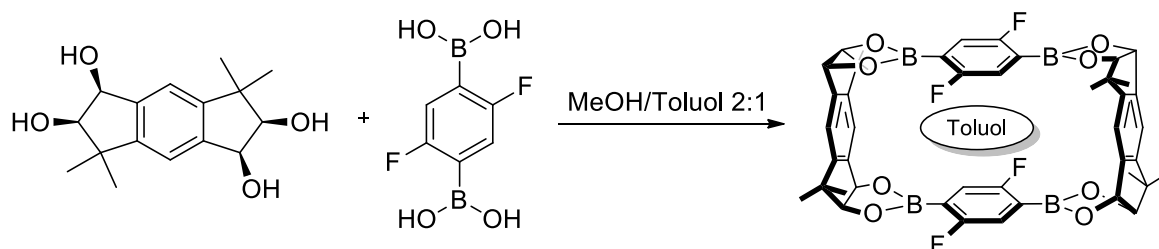
Weiterhin wurden Boronsäureverbindungen beschrieben, die diolenthaltende Biomoleküle, wie beispielsweise Ginsenoside,<sup>[114]</sup> RNA<sup>[115–117]</sup> oder Glykoproteine,<sup>[118,119]</sup> adressieren. *Pereira Morais et al.* entwickelten mehrere Methoden, um mit Hilfe von Boronsäuren durch Gelelektrophorese glykierte Proteine zu untersuchen.<sup>[120,121]</sup> Es sind zudem einige *drug delivery*-Systeme beschrieben, in denen durch Boronsäureveresterung Mizellen gebildet werden. Diese sind wiederum in der Lage Medikamente oder Proteine einzuschließen und unter bestimmten Bedingungen, wie einer erhöhten Zuckerkonzentration oder einem erniedrigten pH-Wert, wieder freizusetzen.<sup>[122–124]</sup> Daneben sind einige Boronsäureverbindungen als Inhibitoren bekannt.<sup>[125,126]</sup> Prominentestes Beispiel ist Bortezomib,<sup>[127]</sup> das unter dem Namen Velcade® vertrieben wird und ein Proteasominhibitor ist. Andere Boronsäuren sind Hemmstoffe für Thrombin,<sup>[128]</sup>  $\beta$ -Lactamasen<sup>[129,130]</sup> oder die Dipeptidylpeptidase 4 (Abbildung 13).<sup>[131]</sup>



**Abbildung 13:** Beispiele von boronsäurebasierenden Hemmstoffen. *Oben:* Bortezomib<sup>[127]</sup> und ein von *Fevig et al.* entwickelter Thrombininhibitor.<sup>[128]</sup> *Unten:* Der DPP4-Inhibitor Ala-boroPro<sup>[131]</sup> und ein von *Morandi et al.* synthetisierter  $\beta$ -Lactamaseinhibitor.<sup>[129]</sup>

Ein weiteres Anwendungsgebiet von Boronsäuren ist die Darstellung von Käfigstrukturen und Makrozyklen.<sup>[132–136]</sup> Dabei können ein divalentes Diol und eine divalente Boronsäure genutzt werden, um bestimmte Zyklen aufzubauen, in denen passende Moleküle eingelagert werden konnten (Schema 1).<sup>[137–139]</sup> Diese Systeme können auch als *host-guest*-Systeme bezeichnet werden. In der Regel sind die

eingelagerten Moleküle aromatische Verbindungen.<sup>[136,139,140]</sup> *Martínez-Aguirre et al.* haben zudem einen Makrozyklus beschrieben, der verschiedene Kationen im wässrigen Milieu binden kann.<sup>[141]</sup>

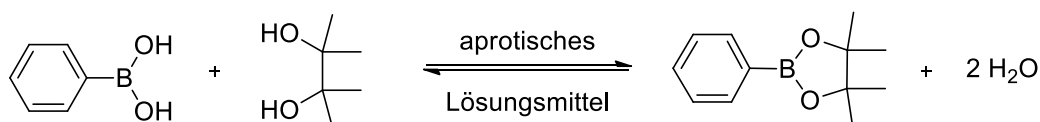


**Schema 1:** Eine von *Ito et al.* synthetisierte Käfigstruktur.<sup>[139]</sup> Als Bausteine wurden ein divalentes Diol und eine Diboronsäure genutzt. Weiterhin wurde bei der Darstellung auch ein Toluolmolekül in den Käfig eingelagert.

Neben diesen Anwendungsbeispielen können Boronsäuren für die Bildung von organischen kovalenten Netzwerken (*covalent organic frameworks; COFs*),<sup>[142–145]</sup> oder als Sensoren für Anionen verwendet werden.<sup>[95,96]</sup>

### 1.5.1. Die Boronsäureveresterung in aprotischen Lösungsmitteln

Die Betrachtung der reversiblen Bildung eines Boronsäureesters muss unter Berücksichtigung des verwendeten Lösungsmittels erfolgen. Die Reaktion zwischen einer Boronsäure und einem Diol in einem aprotischen Lösungsmittel, wie DMSO, DMF oder  $\text{CHCl}_3$ , kann anhand des Beispiels in Schema 2 beschrieben werden.

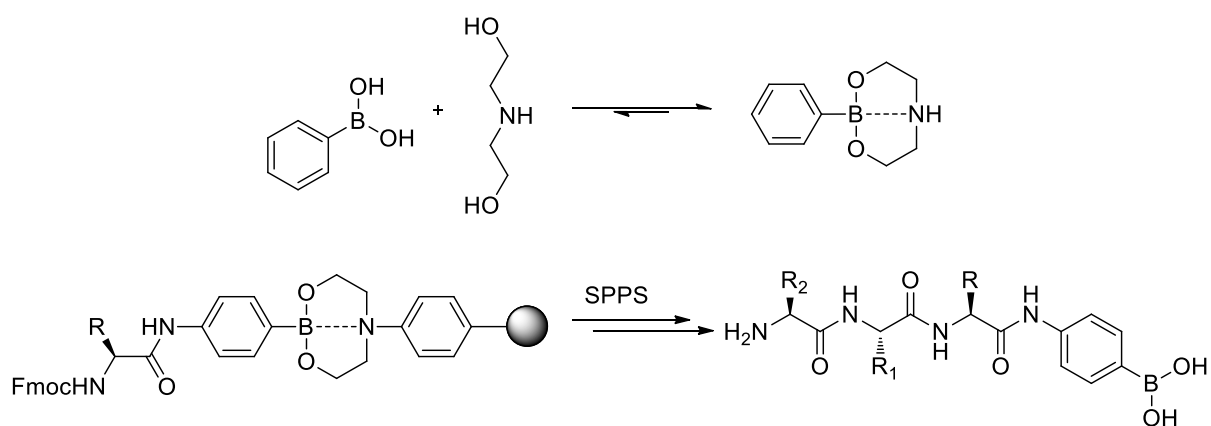


**Schema 2:** Darstellung eines zyklischen Boronsäureesters am Beispiel der Reaktion zwischen Phenylboronsäure und Pinakol.

Die Lage des Gleichgewichts dieser Reaktion hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Dazu zählen die Löslichkeit des Boronsäureesters im genutzten Lösungsmittel, die Wahl des verwendeten Diols und die Reaktionsführung. Demnach ist die Veresterung bevorzugt, wenn das Produkt im verwendeten Lösungsmittel unlöslich ist und ausfällt. Weiterhin zeigen gebildete Boronsäureester aus einem sterisch anspruchsvolleren Diol mit definierten Stereozentren eine sehr geringe Hydrolyseempfindlichkeit.<sup>[146]</sup> Eine zusätzliche Methode das Gleichgewicht auf die

Seite des gewünschten Boronsäureesters zu verschieben, besteht in der Entfernung des bei der Reaktion gebildeten Wassers.

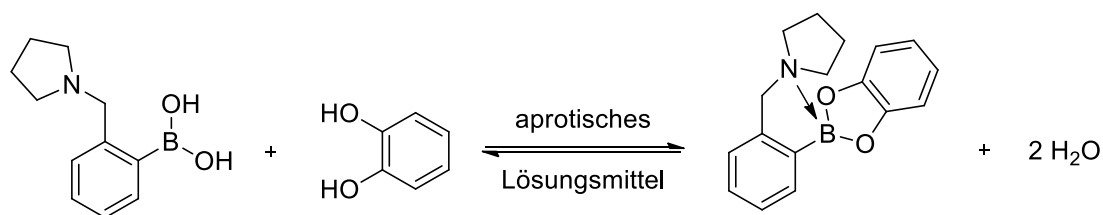
Das Boratom in Boronsäuren und Estern wie in Schema 2 ist  $sp^2$ -hybridisiert und besitzt ein nicht-besetztes p-Orbital. Als Folge des Elektronendefizits am Bor sind die B–O-Bindungslängen relativ kurz,<sup>[146–149]</sup> um eine effiziente Überlappung des nicht-besetzten p-Orbitals am Boratom und den freien Elektronenpaaren der Sauerstoffe zu ermöglichen. Dadurch hat die B–O-Bindung einen partiellen Doppelbindungscharakter.<sup>[146]</sup> Durch Verwendung eines Diols mit einem zusätzlichen Heteroatom kann das Boratom elektronisch abgesättigt werden, sofern die Möglichkeit besteht eine koordinative Bindung zwischen einem freien Elektronenpaar des Heteroatoms mit dem Bor auszubilden. Dadurch wird das Elektronenoktett am Boratom erreicht, wodurch diese Boronsäureester wesentlich unempfindlicher gegenüber einer Hydrolyse sind.<sup>[146]</sup> Ein solches Diol ist beispielsweise Diethanolamin, welches die zusätzliche Koordination über das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom eingeht (Schema 3).<sup>[150–152]</sup> Weiterhin wurde von *Hall* und Mitarbeitern ein mit diesem Diol modifiziertes Polystyrolharz entwickelt (DEAM-PS), an das Boronsäuren immobilisiert werden können.<sup>[153,154]</sup> Dadurch ist es möglich über Festphasenpeptidsynthese C-terminal boronsäuremodifizierte Peptide zu synthetisieren.<sup>[155]</sup>



**Schema 3:** Darstellung der Reaktion zwischen Phenylboronsäure und Diethanolamin zum entsprechenden tetraedrischen Boronsäureester. Darunter ist das von *Hall* und Mitarbeitern entwickelte Diethanolamin-Polystyrolharz (DEAM-PS)<sup>[153,154]</sup> zur Immobilisierung von Boronsäuren gezeigt, an dem eine SPPS mit der Fmoc-Strategie möglich ist.<sup>[155]</sup>

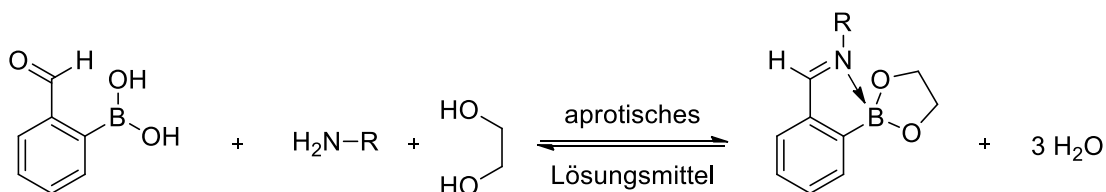
Eine elektronische Absättigung des Boratoms eines Boronsäureesters durch zusätzliche Koordination eines Stickstoffatoms kann auch durch Verwendung von

*ortho*-Aminomethylarylboronsäuren geschehen (Schema 4).<sup>[156,157]</sup> Die Ausbildung der N-B-Bindung und damit einer tetraedrischen Spezies bei der Bildung eines Boronsäureesters in aprotischen Lösungsmitteln konnte durch Kristallstrukturanalyse sowie <sup>11</sup>B NMR-Experimenten bestätigt werden und wird durch die, im Vergleich zur Boronsäure, erhöhte Elektrophilie bzw. Lewis-Azidität des Boratoms im Ester erklärt.<sup>[157]</sup>



**Schema 4:** Darstellung eines Boronsäureesters aus einer *ortho*-Aminomethylphenylboronsäure und Catechol in Chloroform.<sup>[157]</sup>

Eine andere Möglichkeit über eine zusätzliche koordinative N-B-Bindung einen Boronsäureester im aprotischen Lösungsmittel zu stabilisieren, ist die Verwendung eines Dreikomponentensystems bestehend aus einem Diol, einer Aminoverbindung und 2-Formylphenylboronsäure. Dabei bildet sich in *ortho*-Position zum Boratom ein Imin, das die koordinative Bindung ausbilden kann (Schema 5). Die aus solchen Reaktionen gebildeten Boronsäureester werden allgemein auch als Iminoboronatester bezeichnet.<sup>[158]</sup>



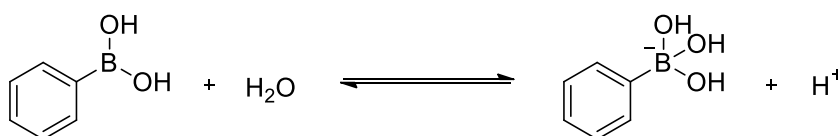
**Schema 5:** Allgemeines Schema der Darstellung eines Iminoboronatesters am Beispiel der Reaktion von 2-Formylphenylboronsäure mit einem Amin und Ethylenglykol.

Diese Methode kann unter anderem genutzt werden, um den Enantiomerenüberschuss von chiralen Diolen, Hydroxylaminen, Hydroxysäuren oder Aminen zu bestimmen. Durch Wahl geeigneter Komponenten können diastereomere Iminoboronatester gebildet werden, deren Unterscheidung durch Fluoreszenz- oder NMR-Spektroskopie möglich ist.<sup>[159–165]</sup> Weiterhin wurde dieses Dreikomponentensystem genutzt, um Makromoleküle<sup>[166]</sup> und Makrozyklen<sup>[158]</sup> aufzubauen. Es sollte allerdings beachtet werden, dass nicht jedes beliebige System

aus einem Diol, einem Amin und 2-Formylphenylboronsäure dazu tendiert eine koordinative N-B-Bindung auszubilden. *Hutin et al.* führten Studien durch, die vermuten lassen, dass ausreichend elektronenreiche Boronsäureester keine weitere Stabilisierung durch eine zusätzliche koordinative Bindung zwischen dem Iminstickstoffatom und dem Boratom erfahren und demnach in Lösung als trigonaler Boronsäureester vorliegen.<sup>[158]</sup>

### 1.5.2. Die Boronsäureveresterung im wässrigen Milieu

Zum Verständnis der Boronsäureveresterung im wässrigen Milieu ist es entscheidend, weitere Aspekte im Vergleich zur Reaktion im aprotischen Lösungsmittel zu betrachten. Boronsäuren sind Lewis-Säuren, was in dem elektronendefizienten Boratom begründet ist. Aus diesem Grund können Boronsäuren in Wasser eine tetraedrische Spezies, das sogenannte Boronation, bilden, wodurch ein Proton freigesetzt wird (Schema 6).<sup>[146]</sup> Dadurch sind wässrige Lösungen von Boronsäuren meist schwach sauer.



**Schema 6:** Das Gleichgewicht zwischen der Boronsäure und dem entsprechenden Boronation in wässriger Lösung.

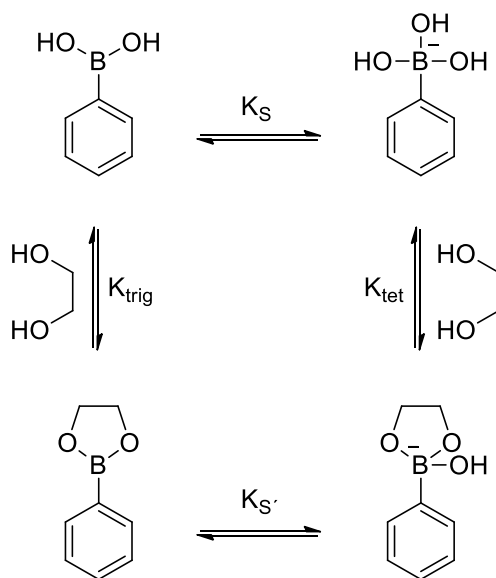
Die Lage des in Schema 6 gezeigten Gleichgewichts hängt dabei vom  $pK_S$ -Wert der Boronsäure ( $pK_S^B$ ) und dem pH-Wert der Lösung ab. Der  $pK_S$ -Wert einer Arylboronsäure hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zum einen zählt dazu die Elektrophilie des Boratoms, da elektronenziehende Substituenten im Allgemeinen den  $pK_S^B$ -Wert reduzieren (Tabelle 3). Allerdings können zum anderen Substituenten in *ortho*-Position zu einem höheren  $pK_S^B$ -Wert führen als bei einer entsprechenden *para*-Substitution (Tabelle 3, Eintrag 2 und 3).



**Tabelle 3:** Die  $pK_S$ -Werte von einigen Arylboronsäuren in Wasser.

Eintrag	Boronsäure	$pK_S^B$ -Wert
1	Phenylboronsäure	8,8 <sup>[167]</sup>
2	2-Methylphenylboronsäure	9,7 <sup>[146]</sup>
3	4-Methylphenylboronsäure	9,3 <sup>[146]</sup>
4	3-Nitrophenylboronsäure	7,1 <sup>[168]</sup>
5	3-Acetylphenylboronsäure	8,0 <sup>[168]</sup>
6	2-Formylphenylboronsäure	7,3 <sup>[169]</sup>
7	3-Methoxyphenylboronsäure	8,7 <sup>[170]</sup>

Aufgrund des Gleichgewichts zwischen der Boronsäure und dem Boronation lässt sich die Reaktion zum Boronsäureester in wässriger Lösung vereinfacht nach Schema 7 beschreiben.<sup>[167,168,171,172]</sup> Daraus wird ersichtlich, dass der resultierende Ester ebenfalls in zwei Formen vorliegen kann. Eine detaillierte Untersuchung aller möglichen Teilreaktionen sowie deren Anteil bei der reversiblen Reaktion einer Boronsäure mit einem Diol in wässriger Lösung wurde von *Ishihara* und Mitarbeitern beschrieben.<sup>[172–174]</sup>



**Schema 7:** Darstellung der einzelnen Gleichgewichte bei der Reaktion einer Boronsäure mit einem Diol am Beispiel von Phenylboronsäure und Ethylenglykol.  $K_S$  = Säurekonstante der Boronsäure;  $K_{S'}$  = Säurekonstante des Boronsäureesters;  $K_{trig}$  = Gleichgewichtskonstante der Reaktion zum trigonalen Boronsäureester;  $K_{tet}$  = Gleichgewichtskonstante der Reaktion zum tetraedrischen Boronsäureesters

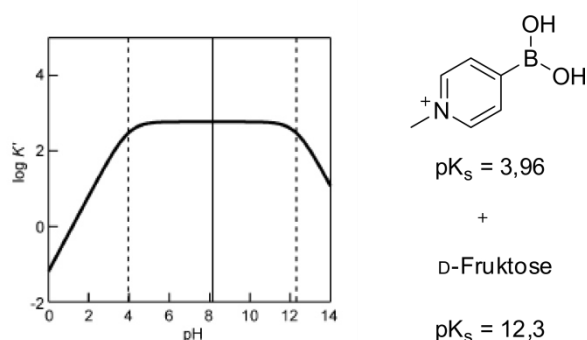
Der  $pK_S$ -Wert des resultierenden Boronsäure-Diol-Komplexes ist in der Regel wesentlich kleiner als der Wert der Boronsäure.<sup>[146,172]</sup> Somit ist der Boronsäureester

eine stärkere Lewis-Säure. Weiterhin hat dies zur Folge, dass unter den meisten in der Literatur genutzten Bedingungen ( $\text{pH} \approx 7$ , oder  $\text{pH} \approx \text{pK}_S^{\text{B}}$ ) ein gebildeter Boronsäureester weiter zur tetraedrischen Form des Esters reagiert. Dies bedeutet, dass unter den genannten Bedingungen die Konzentration des trigonalen Boronsäureesters im Gleichgewicht vernachlässigbar ist.<sup>[172]</sup> Der optimale pH-Wert einer Boronsäureveresterung, und damit der maximale Umsatz, kann mit Gleichung 1 bestimmt werden.<sup>[168,172,175]</sup>

$$\text{pH}_{\text{optimal}} = \frac{\text{pK}_S^{\text{B}} + \text{pK}_S^{\text{D}}}{2}$$

**Gleichung 1:** Bestimmung des optimalen pH-Werts der Reaktion einer Boronsäure mit einem Diol.  $\text{pK}_S^{\text{B}}$  =  $\text{pK}_S$ -Wert der Boronsäure;  $\text{pK}_S^{\text{D}}$  =  $\text{pK}_S$ -Wert des Diols

Es konnte gezeigt werden, dass die Berechnung des optimalen pH-Werts nach Gleichung 1 im Detail nur für Reaktionen gilt, bei denen der  $\text{pK}_S$ -Wert des Diols ( $\text{pK}_S^{\text{D}}$ ) ähnlich dem  $\text{pK}_S^{\text{B}}$ -Wert ist. Bei größeren Unterschieden zwischen den beiden  $\text{pK}_S$ -Werten handelt es sich um einen optimalen pH-Wertbereich, in dem sich die Gleichgewichtskonstante dieser Reaktion nicht ändert.<sup>[172,175]</sup> Dies ist in Abbildung 14 anhand des pH-Profiles der Reaktion von 4-(*N*-Methyl)pyridiniumboronsäure mit D-Fruktose aus einer Studie von *Furikado et al.* gezeigt.<sup>[172]</sup>

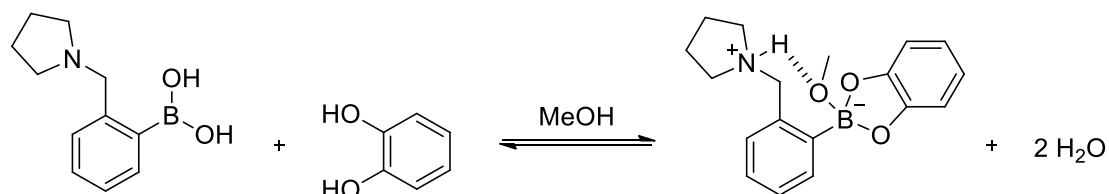


**Abbildung 14:** pH-Abhängigkeit der Gleichgewichtskonstante der Reaktion von 4-(*N*-Methyl)pyridiniumboronsäure mit D-Fruktose. Die gestrichelten Linien zeigen die  $\text{pK}_S$ -Werte der verwendeten Verbindungen an. Die durchgezogene Linie stellt den nach Gleichung 1 berechneten optimalen pH-Wert für diese Reaktion dar. Der Graph wurde aus Y. Furikado *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13194-13202 entnommen.<sup>[172]</sup>

Abbildung 14 ist weiterhin zu entnehmen, dass in stark basischen Lösungen die Gleichgewichtskonstante abnimmt. Dies wird damit begründet, dass sich bei diesen pH-Werten vermehrt das in den meisten Fällen kinetisch unreaktivere deprotonierte

Diol bildet. Weiterhin liegen die meisten Boronsäuren in stark basischen Lösungen fast ausschließlich als Boronation vor, das, im Vergleich zur trigonalen Boronsäure, in der Regel weniger kinetisch reaktiv ist.<sup>[172–174]</sup>

Die Koordination eines benachbarten Stickstoffatoms zum Boratom bei der Bildung eines Boronsäureesters, wie es für *ortho*-Aminomethylarylboronsäuren in aprotischen Lösungsmitteln beschrieben wurde, ist in wässrigen, bzw. protischen Lösungen nicht üblich.<sup>[157,176–178]</sup> Für den in Schema 4 gezeigten Boronsäureester konnte die N–B-Bindung im Kristall gefunden werden, sofern die Verbindung aus aprotischen Lösungsmitteln kristallisiert wurde. Bei einer Kristallisation aus Methanol konnte die Insertion eines Methanolmoleküls beobachtet werden (Schema 8).<sup>[157]</sup> Dabei bildet sich eine koordinative Bindung zwischen der Methoxygruppe, während das Stickstoffatom protoniert wurde. Mittels <sup>11</sup>B-NMR-Spektroskopie in CD<sub>3</sub>OD und einer MeOH/H<sub>2</sub>O 3:1 Mischung konnte dies auch in Lösung bestätigt werden. Weiterhin legte eine theoretische Studie von *Larkin et al.* nahe, dass die Insertion eines protischen Lösungsmittelmoleküls bei der Veresterung einer Boronsäure gegenüber der Ausbildung einer koordinativen N–B-Bindung energetisch begünstigt ist.<sup>[178]</sup>



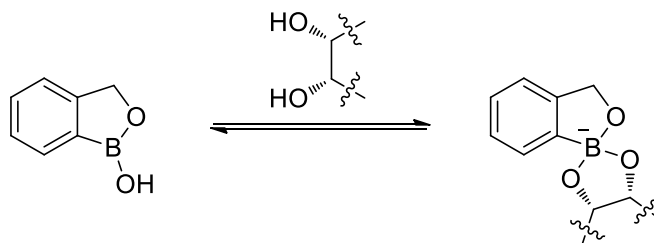
**Schema 8:** Schematische Darstellung der Boronsäureveresterung einer *ortho*-Aminomethylphenylboronsäure mit Catechol in Methanol.<sup>[157]</sup>

Bei Zugabe von Fruktose oder Dopamin zu einem gebildeten Iminoboronat aus 2-Acetylphenylboronsäure und 1-Butylamin konnte beobachtet werden, dass es zu einer verstärkten Hydrolyse des Imins kam und somit der Umsatz zum Iminoboronat reduziert wurde.<sup>[179]</sup> Aus diesem Grund ist die Konstruktion von einem Iminoboronatester, wie sie im Abschnitt zu den aprotischen Lösungsmitteln beschrieben ist, in wässrigen Lösungen nicht üblich.<sup>[169]</sup> Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die reine Iminoboronatbildung aus einem Amin und 2-Formylphenylboronsäure, bzw. 2-Acetylphenylboronsäure wesentlich thermodynamisch stabilere Imine liefert, als die entsprechende Bildung eines Imins durch Verwendung von Acetophenon oder Benzaldehyd.<sup>[180–182]</sup> Daraus haben sich

mehrere Anwendungen entwickelt, wozu die reversible Peptidzyklisierung,<sup>[183]</sup> die Markierung von aminenthaltenden Lipiden in Membranen,<sup>[181]</sup> sowie die Detektion von Aminosukcern<sup>[169]</sup> und die reversible Modifikation von Proteinen zählen.<sup>[179,180,184]</sup>

### 1.5.3. Benzoboroxol als Bindungsmotiv für Dirole

Neben klassischen Boronsäuren finden sich in der Literatur aus den letzten Jahren auch vermehrt Studien mit einem Benzoboroxol, auch Benzoxaborol genannt, als diolbindende Einheit. Die Struktur besteht aus einem Phenylring mit einem annelierten Oxaborolring (Schema 9). Die erste Synthese dieses Boronsäurederivats wurde 1957 von *Torssell* beschrieben.<sup>[185]</sup> Weitere Benzoboroxolverbindungen wurden später von *Cummings et al.* und von *Zhdankin et al.* synthetisiert.<sup>[186,187]</sup>

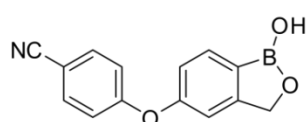


**Schema 9:** Schematische Darstellung der Boronsäureveresterung des Benzoboroxols mit einem Diol.

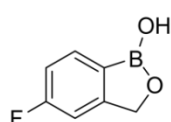
Das größer gewordene Interesse am Benzoboroxol liegt an seinen sehr guten zuckerbindenden Eigenschaften unter physiologischen Bedingungen. So zeigte sich, dass diese Boronsäure im Vergleich zur Phenyl- und den meisten *ortho*-Aminomethylarylboronsäuren höhere Bindungsaffinitäten gegenüber Fruktose, Glukose sowie einigen weiteren Zuckern aufweist.<sup>[188,189]</sup> Ein weiterer Vorteil ist die, im Gegensatz zu vielen *ortho*-Aminomethylarylboronsäuren, gute Wasserlöslichkeit. Ein bedeutender Unterschied des Benzoboroxols ist der wesentlich niedrigere  $pK_S$ -Wert von 7,34 im Vergleich zur verwandten Phenylboronsäure ( $pK_S = 8,8$ ).<sup>[190,191]</sup> Durch den Heterozyklus kommt es, im Vergleich zur Phenylboronsäure, zu Verzerrungen der Bindungslängen und Winkel um das Boratom.<sup>[187,192]</sup> Es wird angenommen, dass eine effektive Überlappung des leeren Orbitals vom Boratom mit den freien Elektronenpaaren des endozyklischen Sauerstoffatoms nicht möglich ist.<sup>[146,187]</sup> Dadurch kommt es im Vergleich zur Phenylboronsäure zu einem erhöhten Elektronendefizit, was in einem niedrigeren  $pK_S$ -Wert resultiert. Durch die Wahl geeigneter Substituenten am Aromaten lässt sich die Azidität noch weiter

erhöhen.<sup>[190]</sup> Aufgrund der sehr guten diolbindenden Eigenschaften des Benzoboroxols sind mittlerweile einige Anwendungen in der Literatur beschrieben. *Gajovic-Eichmann* und Mitarbeiter entwickelten mit Benzoboroxol modifizierte Nanopartikel und Polymere, die als Fruktosesensoren geeignet sind.<sup>[193,194]</sup> *Rowe et al.* ist es zudem gelungen ein benzoboroxolbasierendes Chromatographiesystem zu entwickeln, mit dem es möglich ist bei einem physiologischen pH-Wert Glykoproteine zu binden und zu reinigen.<sup>[195]</sup> Weiterhin wurden benzoboroxolfunktionalisierte Polymere von *Kiser* und Mitarbeitern dargestellt, die an die Glykane des gp120, welches sich auf der Oberfläche eines HIV-Partikels befindet, binden.<sup>[196,197]</sup> Darüber hinaus sind einige niedermolekulare Benzoboroxolderivate als Inhibitoren beschrieben. Beispielsweise wurden mehrere Derivate synthetisiert, die eine inhibitorische Wirkung auf die Phosphodiesterase-4 (PDE4) haben und damit entzündungshemmend wirken.<sup>[198,199]</sup> Unter den Benzoboroxol-Wirkstoffen ist vor allem das 5-Fluoro-1,3-dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborol (Tavaborol) bekannt. Diese Verbindung zeigt eine antimykotische Wirkung<sup>[200]</sup> und ist seit 2014 in den USA für die Behandlung von Onychomykosen zugelassen. In einer Kristallstruktur konnte bestimmt werden, dass Tavaborol an das 3'-terminale Adenosin der tRNA<sup>Leu</sup> in der *editing site* der zytoplasmatischen Leucyl-tRNA-Synthetase bindet (Abbildung 15),<sup>[201,202]</sup> wodurch die Proteinsynthese blockiert wird. Weitere Benzoboroxolderivate wurden als potentielle Wirkstoffe gegen die afrikanische Trypanosomiasis, auch Schlafkrankheit genannt, identifiziert.<sup>[203,204]</sup>

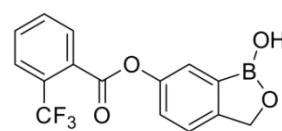
A)



AN2728  
PDE4-Inhibitor

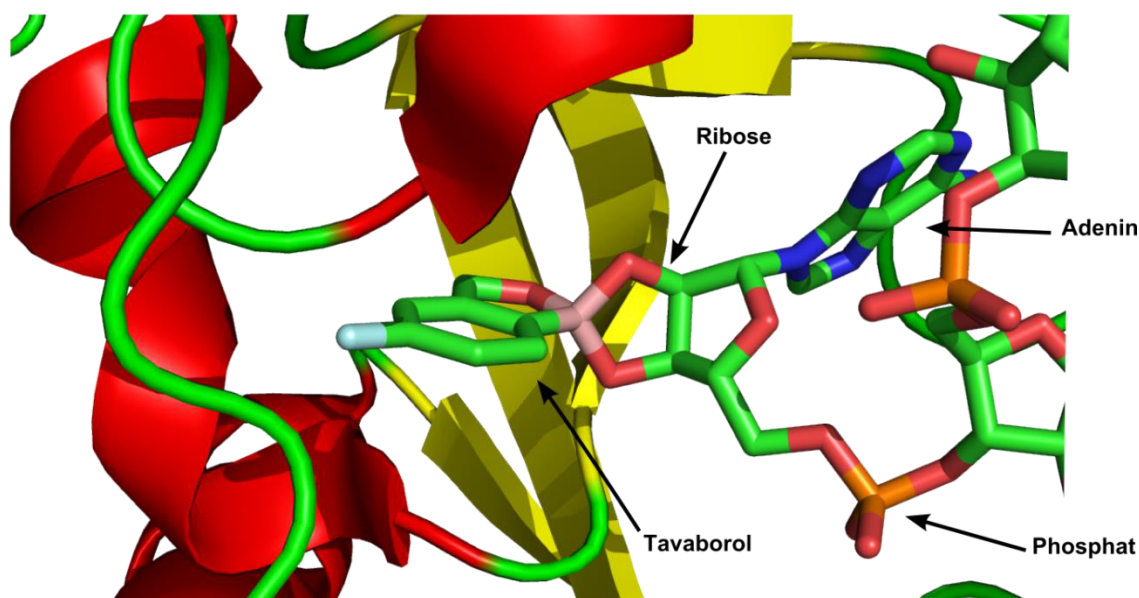


Tavorol (AN2690)  
Inhibitor der Leucyl-tRNA-Synthetase



AN3520  
Wirkstoff gegen *Trypanosoma brucei*

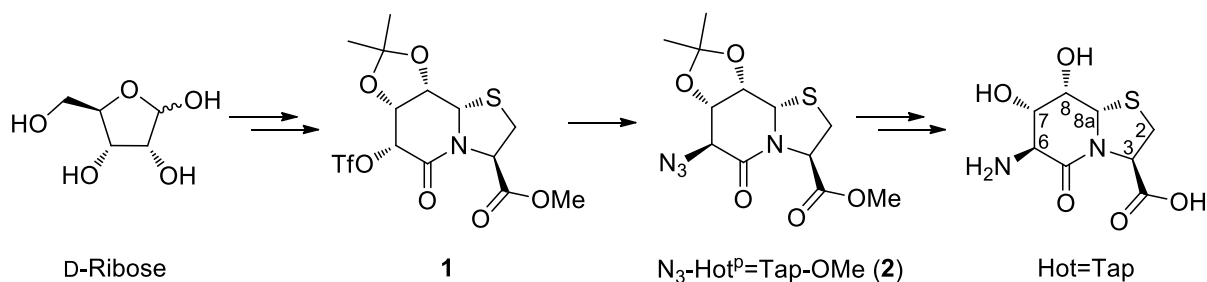
B)



**Abbildung 15:** Darstellung einiger Hemmstoffe mit einem Benzoboroxol. A) Strukturformeln der benzoboroxolhaltigen Inhibitoren AN2728<sup>[198]</sup>, Tavorol (AN2690)<sup>[200]</sup> und AN3520.<sup>[203]</sup> B) Ausschnitt aus der Kristallstruktur der Leucyl-tRNA-Synthetase von *Thermus Thermophilus*, welche mit einem tRNA-Tavorol-Addukt komplexiert ist (PDB: 2V0G).<sup>[201]</sup> Loops sind in grün, Helices in rot,  $\beta$ -Faltblätter in gelb gezeigt. Weiterhin sind Kohlenstoffatome in grün, Stickstoffatome in blau, Sauerstoffatome in rot, das Boratom in pink, Phosphoratome in orange und das Fluoratom in türkis dargestellt.

#### 1.5.4. Die Boronsäureveresterung zum Aufbau von Peptidoligomeren mit vorgegebenem Oligomerisierungsgrad an Polyoltemplaten

Dr. Fischer entwickelte in der Arbeitsgruppe Geyer ein System zur gezielten Darstellung von Peptidoligomeren an Templaten durch dynamisch kovalente Chemie. Der Oligomerisierungsgrad wird dabei durch Polyoltemplate mit einer definierten Anzahl Diolenheiten vorgegeben. Weiterhin wurden verschiedene boronsäuremodifizierte Peptide verwendet. Die Bindung der Peptide an das Templat erfolgte im NMR-Maßstab durch Boronsäureveresterung in DMSO- $d_6$ .<sup>[155,205]</sup> Der Grundbaustein der Template ist das von Dr. Eckhardt beschriebene  $\beta$ -turn Mimetikum Hot=Tap, das über eine mehrstufige Synthese aus D-Ribose über Verbindung 1 dargestellt werden kann (Abbildung 16).<sup>[206,207]</sup>



Benennung der Bausteine:

Hot: Hydroxythreonin

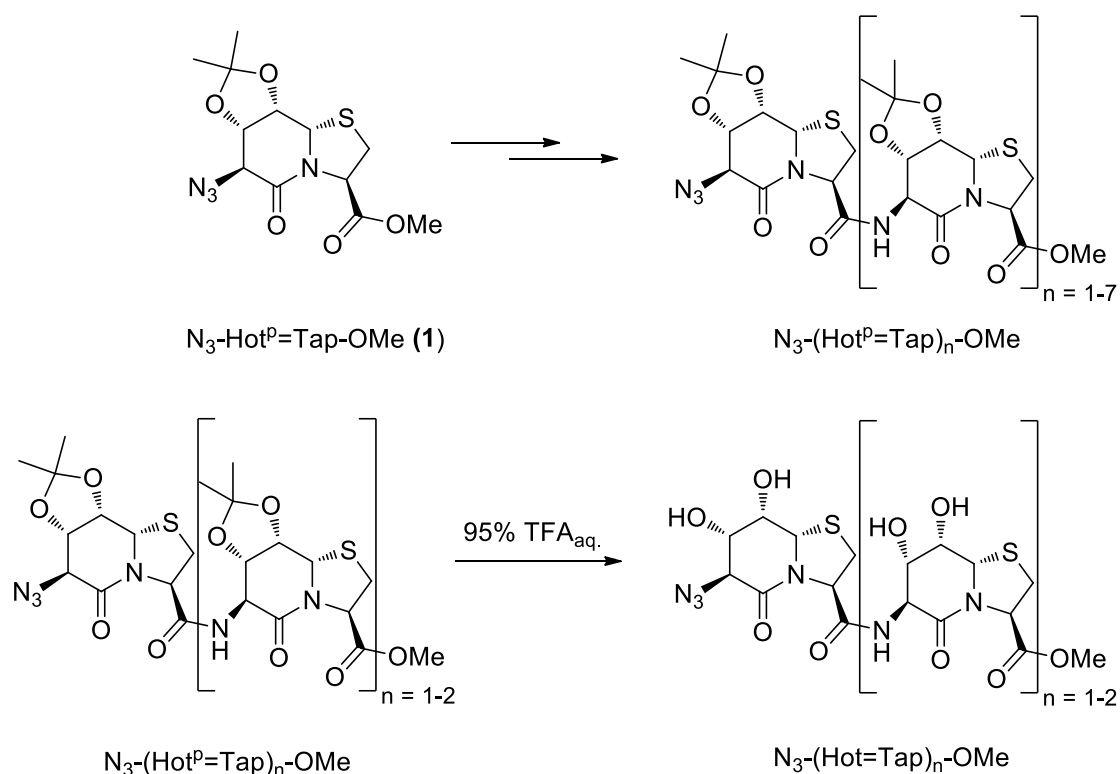
Tap: Thiaprolin

"=": zwei kovalente Verbindungen zwischen den beiden Ringen

"p": geschütztes *cis*-Diol

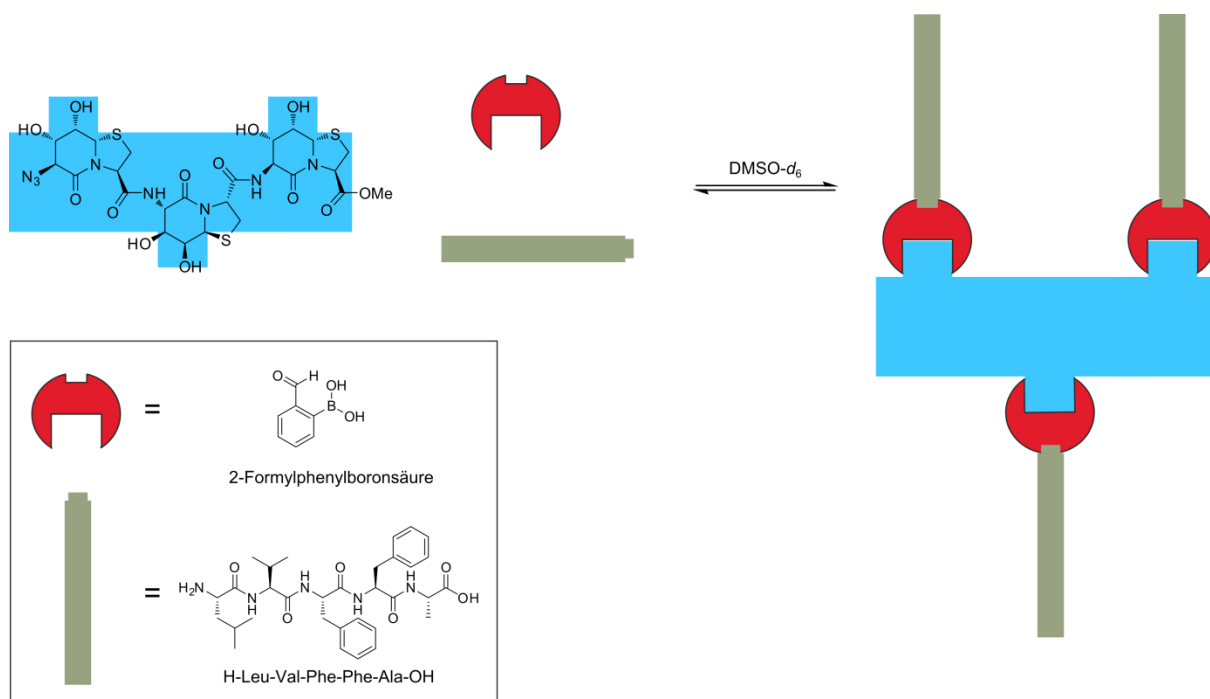
**Abbildung 16:** Schematische Darstellung der Hot=Tap-Synthese inklusive der Kohlenstoffnummerierung und der Nomenklatur zur Benennung der Bausteine.

Ausgehend vom  $N_3$ -Hot<sup>P</sup>=Tap-OMe (2) konnten von *Dr. Eckhardt* unterschiedlich lange Oligomere dieses Dipeptidbausteins synthetisiert werden (Schema 10).<sup>[206]</sup> *Dr. Fischer* hat das Di- und Trimer unter sauren Bedingungen entschützt und als Polyoltemplate genutzt.<sup>[155,205]</sup>



**Schema 10:** Darstellung der von *Dr. Eckhardt* synthetisierten  $N_3$ -(Hot<sup>P</sup>=Tap)<sub>n</sub>-OMe Verbindungen<sup>[206]</sup> und der Synthese der von *Dr. Fischer* genutzten Polyoltemplate.<sup>[155,205]</sup>

Da der Grundbaustein **2** sowie das Hot=Tap eine Vorzugskonformation aufweisen, konnte dies auch auf die genutzten Oligomere übertragen werden. Nach ersten Simulationsrechnungen konnte eine gestreckte Struktur der Template mit alternierender Ausrichtung der Dioleinheiten und damit letztendlich eine alternierende Abfolge der über Boronsäureester gebundenen Peptide bestimmt werden (Abbildung 17).<sup>[155]</sup> Die Veresterung mit einfachen Boronsäuren und einem N-terminal boronsäuremodifizierten Peptid in DMSO-*d*<sub>6</sub> führte, bezogen auf die Boronsäure, zu Umsätzen von etwa 50 – 90%, abhängig davon, ob das bei der Reaktion entstandene Wasser durch Zugabe von Molsieb entfernt wurde. Vor allem bei größeren Templaten führte dieser unvollständige Umsatz zu einer Vielzahl von Verbindungen, welche nur schwer mittels NMR-Spektroskopie zu charakterisieren waren. Quantitative Umsätze in DMSO-*d*<sub>6</sub> konnten mit dem in Kapitel 1.5.1 vorgestellten System aus 2-Formylphenylboronsäure, dem Templat und dem unmodifizierten Amyloid- $\beta$ -Ausschnitt A $\beta$ (17-21) (LVFFA) erzielt werden.<sup>[155,205]</sup>

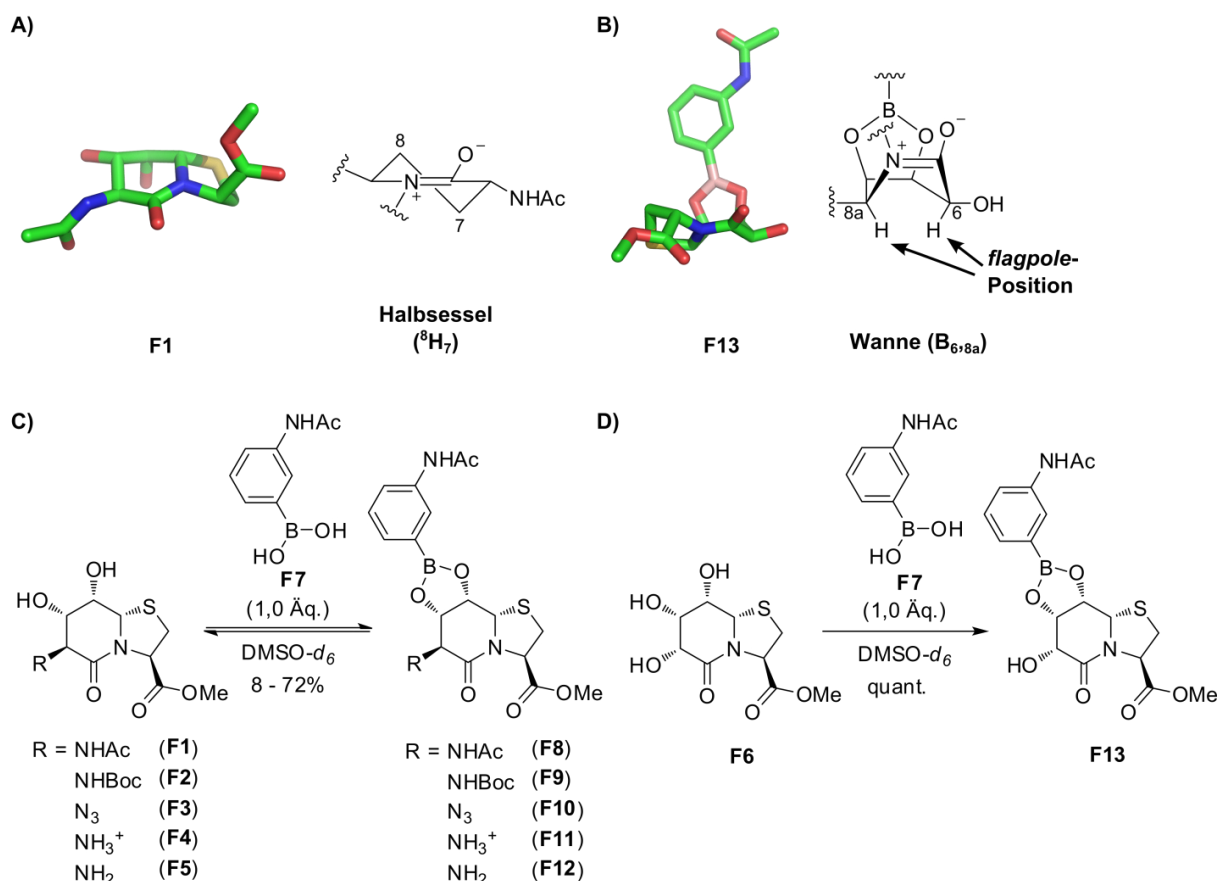


**Abbildung 17:** Schematische Darstellung des Prinzips der Synthese von Peptidoligomeren mit vorgegebenem Oligomerisierungsgrad an Hot=Tap-Templaten von Dr. Fischer in DMSO-*d*<sub>6</sub>. Dabei bildet sich zwischen dem Diol und der Boronsäure ein Boronsäureester sowie ein Imin zwischen dem N-Terminus des Peptids und des Aldehyds der 2-Formylphenylboronsäure. Diese Abbildung wurde aus der Dissertation von Dr. Fischer entnommen und modifiziert.<sup>[155]</sup>

Es zeigte sich bei erhöhter Reaktionsdauer allerdings auch eine Bildung von Halbaminallen, was im NMR-Spektrum zu weiteren Signalsätzen führte, eine



Charakterisierung erschwerte und weiterhin auf eine nicht ausreichende Bindungsaffinität des Hot=Tap gegenüber Boronsäuren hindeutet. Anhand von verschiedenen Hot=Tap-Derivaten untersuchte *Dr. Fischer* die Affinität dieser Verbindungsklasse gegenüber Boronsäuren in DMSO-*d*<sub>6</sub>. Diese Derivate trugen alle eine Stickstofffunktionalität an C6 (Abbildung 18, für die Nomenklatur siehe Abbildung 16). Das Amin **F5** wurde *in situ* aus der Ammoniumverbindung **F4** durch Zugabe von NEt<sub>3</sub> aus dem TFA-Salz freigesetzt. Die damals durchgeführten Untersuchungen zeigten für die Verbindungen **F1** – **F3** nahezu identische Umsätze (50 – 58%) zu den entsprechenden Boronsäureestern, während **F5** mit einem Umsatz von 72% die größte Affinität gegenüber Boronsäuren zeigte.<sup>[155]</sup> Die Affinitätsunterschiede der einzelnen Verbindungen wurden in erster Linie mit einem elektronischen Einfluss des C6-Substituenten auf die 7-OH Gruppe begründet. Weiterhin wurden die unvollständigen Umsätze des Hot=Tap-Bausteins bei der Boronsäureveresterung und die damit verbundene niedrige Affinität gegenüber Boronsäuren von *Dr. Fischer* anhand zweier Kristallstrukturen erklärt. Zum einen konnte das Derivat AcNH-Hot=Tap-OMe (**F1**) kristallisiert (CCDC: 1004498) werden. Durch Vergleich der C,C-Diederwinkel mit dem verwandten und sehr gut untersuchten  $\delta$ -Valerolactonsystem<sup>[208]</sup> konnte für den  $\delta$ -Valerolactamring von Verbindung **F1** eine Halbsesselkonformation mit C8 oberhalb und C7 unterhalb der Ebene (<sup>8</sup>H<sub>7</sub>) bestimmt werden (Abbildung 18).<sup>[155]</sup> Mittels NMR-Spektroskopie konnte bestätigt werden, dass diese Konformation auch in Lösung von **F1** und den anderen von *Dr. Fischer* synthetisierten Hot=Tap-Derivaten (**F2** – **F5**) eingenommen wird. Darüber hinaus ist die Halbsesselkonformation für sechsgliedrige Ringe mit einer partiellen Doppelbindung äußerst günstig.<sup>[208,209]</sup> Weiterhin konnte die Kristallstruktur des Boronsäureesters aus dem Triol **F6** und 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) gelöst werden (CCDC: 1004644). In dieser nimmt der  $\delta$ -Valerolactam eine Wannenkonformation (B<sub>6,8a</sub>) ein, die ebenfalls als energetisch günstige Konformationen für solche sechsgliedrigen Ringe gilt. NMR-spektroskopische Analysen zeigten deutlich, dass alle  $\delta$ -Valerolactamringe der Hot=Tap-Boronsäureester (**F8** – **F12**) diese Konformation einnehmen.<sup>[155]</sup> Dies hat jedoch ungünstige *flagpole*-Wechselwirkungen dieser Verbindungen zur Folge, da sich, im Gegensatz zu **F13**, der C6-Substituent in einer *flagpole*-Position der Wannenkonformation befindet.



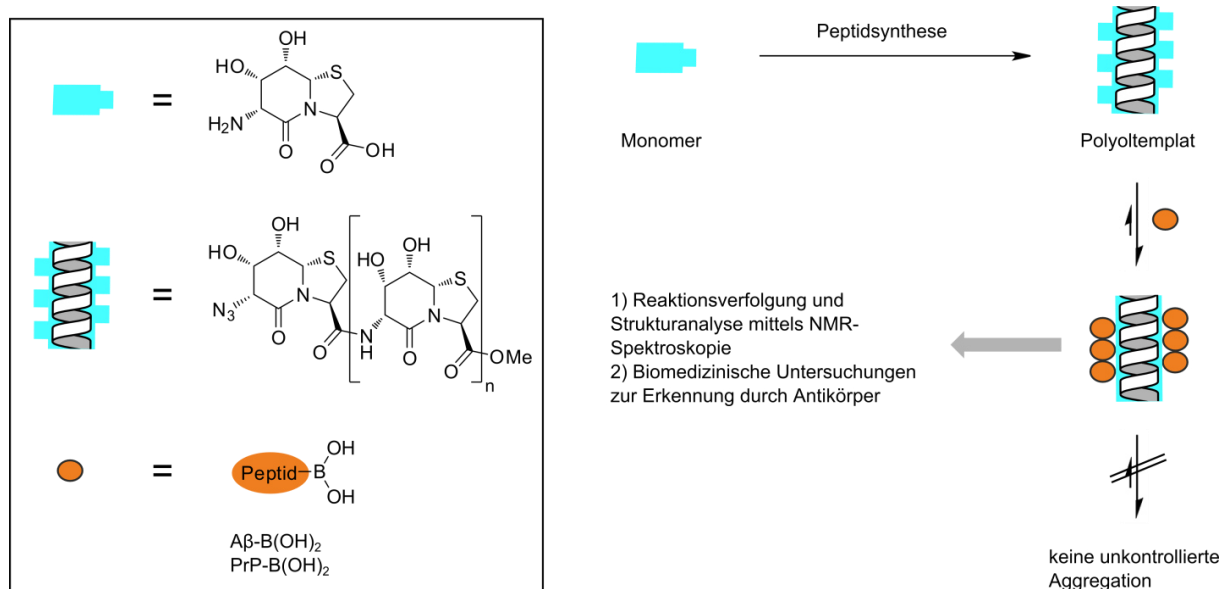
**Abbildung 18:** Auflistung der von *Dr. Fischer* synthetisierten Hot=Tap-Derivate und der entsprechenden Boronsäureester. **A)** Kristallstruktur von AcNH-Hot=Tap-OMe (**F1**) und schematische Darstellung der Halbsesselkonformation ( $^8H_7$ ) des  $\delta$ -Valerolactamrings.<sup>[155]</sup> **B)** Kristallstruktur des Boronsäureesters **F13** und schematische Darstellung der Wannenkonformation ( $B_{6,8a}$ ) des  $\delta$ -Valerolactamrings mit Kennzeichnung der *flagpole*-Positionen.<sup>[155]</sup> **C)** Synthetisierte Hot=Tap-Derivate und Hot=Tap-Boronsäureester von *Dr. Fischer*.<sup>[155]</sup> **D)** Reaktion des Triols **F6** zum Boronsäureester **F13**.

Weiterhin konnte *Dr. Fischer* zeigen, dass die Stereokonfiguration an C6 einen erheblichen Einfluss auf die Reaktivität gegenüber Boronsäuren hat. So konnte mittels NMR-Spektroskopie eindeutig bestimmt werden, dass sich, im Gegensatz zu den Hot=Tap-Derivaten, der Boronsäureester **F13** aus den Verbindungen **F6** und **F7** quantitativ gebildet hat.<sup>[155]</sup> Ein möglicher Grund dieser Reaktivitätssteigerung wurde in der wegfallenden ungünstigen *flagpole*-Wechselwirkung gesehen, da sich bei **F6** lediglich Wasserstoffatome in diesen Positionen befinden (Abbildung 18). Eine weiterer Grund könnte die Konformation des sechsgliedrigen Ringes von Verbindung **F6** sein, da eine NMR-spektroskopische Analyse die Vermutung nahe legt, dass der  $\delta$ -Valerolactamring dieses Derivats nicht wie bei **F1** – **F5** in einer energetisch günstigen  $^8H_7$ -Konformation, sondern in einem konformationellen Gleichgewicht vorliegt.<sup>[155]</sup>

## 2. Aufgabenstellung

Lösliche Oligomere von aggregationsfreudigen Peptiden mit einem vorgegebenen Oligomerisierungsgrad können genutzt werden, um Faltungsprozesse zu untersuchen, Struktur-Wirkungsbeziehung gegenüber verschiedenen Antikörper durchzuführen und neue Antikörpern mittels Affinitätschromatographie zu isolieren.<sup>[28,29]</sup> Die gezielte Synthese solcher Oligomere stellt eine große Herausforderung dar, da eine unkontrollierte Aggregation durch chemische Modifikation verhindert werden muss, ohne dabei die strukturellen und biomedizinischen Eigenschaften stark zu verändern. Weiterhin limitiert die klassische Peptidsynthese die Größe dieser Oligomere, da gerade bei einem größeren Oligomerisierungsgrad die Synthese sehr aufwendig ist und aufgrund von möglichen Nebenreaktionen die Aufreinigung erschwert wird. Die reversible kovalente Chemie der Boronsäureveresterung über Template stellt einen einfacheren Zugang zu solchen Makromolekülen dar, da sich das gewünschte Oligomer relativ einfach durch Einstellung des korrekten Mischungsverhältnisses der Bausteine aufbauen lässt. Voraussetzung dafür ist eine ausreichend hohe Tendenz der genutzten Bausteine zur Ausbildung einer reversiblen kovalenten Bindung, in diesem Fall einem Boronsäureester. Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher die von *Dr. Fischer* genutzte Vorgehensweise zur Darstellung von Peptidoligomeren mit einem vorgegebenen Oligomerisierungsgrad an Polyoltemplaten weiterentwickelt werden (siehe Kapitel 1.5.4), so dass eine Synthese solcher Peptidoligomere auch im wässrigen Milieu möglich ist und biomedizinische Untersuchungen mit diesen Derivaten durchgeführt werden können. Die definierte Anzahl an Dioleinheiten eines Templats gibt dabei den Grad der Oligomerisierung vor und ermöglicht somit die Analyse einzelner Oligomere. Zunächst sollten weitere Hot=Tap-Derivate synthetisiert werden, um detailliertere Untersuchungen zur Struktur-Affinitäts-Beziehungen bezüglich der Boronsäureveresterung in DMSO-*d*<sub>6</sub> durchzuführen. Darüber hinaus wurden genauere strukturelle Untersuchung von **F6** und weiteren 6,7,8,8a-*cis*  $\delta$ -Valerolactamen durchgeführt, um die Gründe für die, im Vergleich zu den Hot=Tap-Verbindungen, stärkere Affinität gegenüber Boronsäuren zu ermitteln. In diesem Zusammenhang sollte eine Syntheseroute für ein entsprechendes Derivat der Verbindung **F6** mit einer Aminogruppe an C6 entwickelt werden, die im Multigrammmaßstab anwendbar ist. Ein solches Derivat stellt ein D,L-Dipeptid dar

und wäre demnach ein Epimer des  $\beta$ -turn Mimetikums Hot=Tap. Weiterhin wäre es über Amidbindungen oligomerisierbar und erlaubt, in Analogie zu den Hot=Tap-Polyolen, die Darstellung von Peptidoligomeren mit einem vorgegebenen Oligomerisierungsgrad in  $\text{DMSO-}d_6$ , die abschließend mittels NMR-Spektroskopie detailliert untersucht werden sollten (Abbildung 19). Dabei sollten zum einen ebenfalls Ausschnitte aus der A $\beta$ -Sequenz genutzt werden, um einen möglichst genauen Vergleich mit den Ergebnissen von *Dr. Fischer* durchführen zu können. Zum anderen sollten wesentlich längere Polyoltemplate und Peptide genutzt werden, um diese Methodik auf ihre Anwendbarkeit zur Darstellung größerer Peptidoligomere zu untersuchen.



**Abbildung 19:** Grundlegendes Konzept der Darstellung von Peptidoligomeren an Polyoltemplaten mittels Borsäureveresterung. Ausgehend von einem Monomer können unterschiedliche Template synthetisiert werden, die eine definierte Anzahl an Diolenheiten, und damit Bindestellen, aufweisen. Dadurch können gezielt Peptidoligomere mit einem vorgegebenen Oligomerisierungsgrad dargestellt werden, die anschließend detailliert charakterisiert und untersucht werden können.

Nach erfolgreichen Studien in  $\text{DMSO-}d_6$  sollte dieses System ins wässrige Medium übertragen werden. Dazu sind zunächst allgemeine Studien zur Affinität gegenüber verschiedenen Borsäuren in wässriger Lösung nötig, um eine geeignete Borsäureklasse zu identifizieren. Im Anschluss sollten in wässriger Lösung bei einem physiologischen pH-Wert Peptidoligomere mit Ausschnitten aggregationsfreudiger Peptide über Borsäureveresterung dargestellt und mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. In Kooperation mit dem Arbeitskreis von *Herrn Prof. Dr. Dodel* (Fachbereich Medizin, Philipps-Universität Marburg) sollten

diese Peptidoligomere abschließend in biomedizinischen Experimenten untersucht werden. Dies ermöglicht die Überprüfung der Anwendbarkeit dieser Methode zur gezielten Darstellung von bestimmten Oligomere über Polyoltemplate mittels Boronsäureveresterung als Modellsystem für die natürlichen löslichen Oligomere von aggregationsfreudigen Peptiden.

Wie bereits erwähnt ist der Dipeptidbaustein Hot=Tap ein  $\beta$ -turn Mimetikum und wurde als solches auch bereits in mehreren Studien verwendet.<sup>[206,207,210–212]</sup> Grundlegende Untersuchungen in Bezug auf strukturelle Eigenschaften der bizyklischen  $\delta$ -Valerolactame mit invertiertem Stereozentrum am Kohlenstoffatom C6 (Verbindung **F6** oder der gezeigte Dipeptidbaustein in Abbildung 19) wurden bislang nicht durchgeführt und waren ebenfalls eine Aufgabe im Rahmen dieser Arbeit. Zu solchen Untersuchungen können beispielsweise die Synthese zyklischer Peptide und der strukturelle Vergleich mit den entsprechenden Verbindungen mit dem Hot=Tap-Baustein dienen.

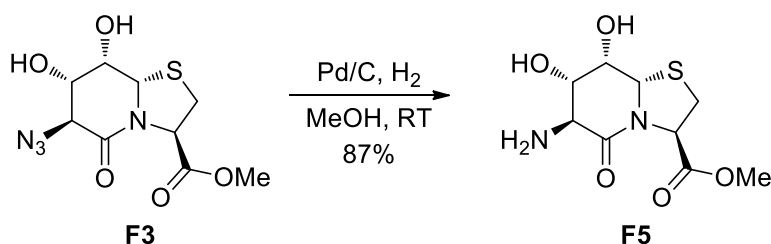
Im nächsten Abschnitt werden die Ergebnisse der beschriebenen Ziele ausführlich beschrieben und diskutiert.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1. Synthese und Boronsäureveresterung von $\delta$ -Valerolactamen

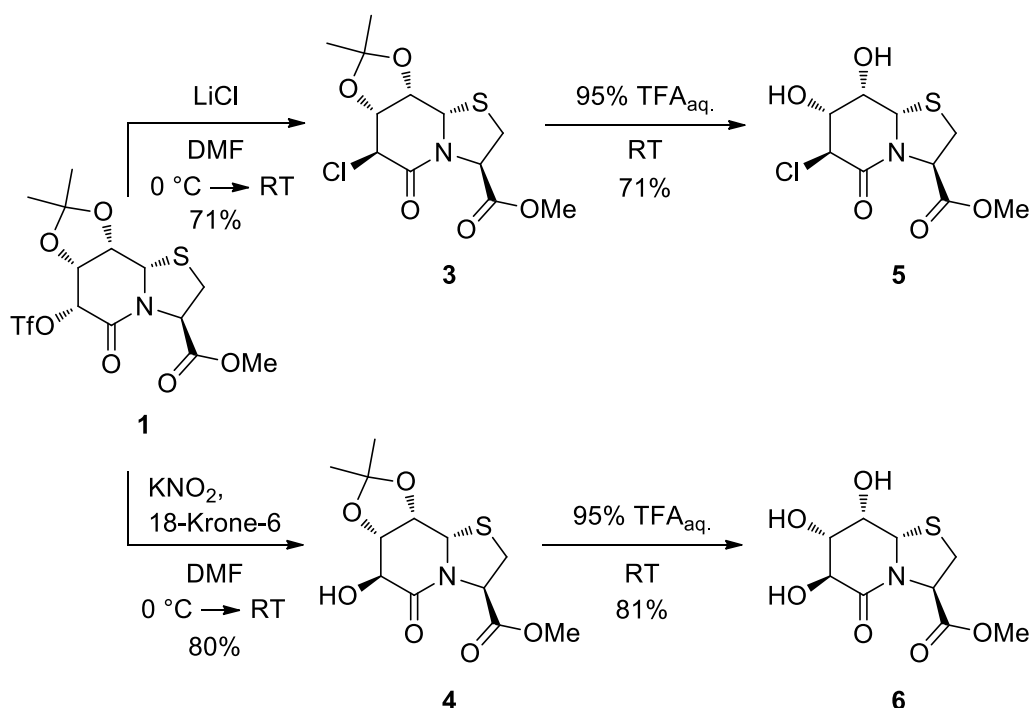
##### 3.1.1. Synthese und Strukturanalyse von Hot=Tap-Derivaten

Wie bereits in der Einleitung geschildert (Kapitel 1.5.4), wurden ausgewählte Hot=Tap-Derivate von *Dr. Fischer* in qualitativen Experimenten auf ihre Affinität gegenüber Boronsäuren in DMSO getestet.<sup>[155]</sup> Die erhaltenen Umsätze zu den entsprechenden Boronsäureestern wurden mit einem elektronischen Einfluss des C6-Substituenten begründet. Um die Einflüsse dieses Substituenten weiter zu untersuchen, wurde das entsprechende Hydroxyl- und Chlorderivat synthetisiert. Weiterhin wurde das bereits zuvor erwähnte Amin **F5** durch eine andere Synthesestrategie ausgehend vom Azid **F3** durch Hydrierung unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre dargestellt (Schema 11), um bei der entsprechenden Boronsäureveresterung auf den Zusatz von NEt<sub>3</sub> verzichten zu können. Darüber hinaus wurde eine detaillierte Strukturanalyse dieser bizyklischen Verbindungsklasse durchgeführt.



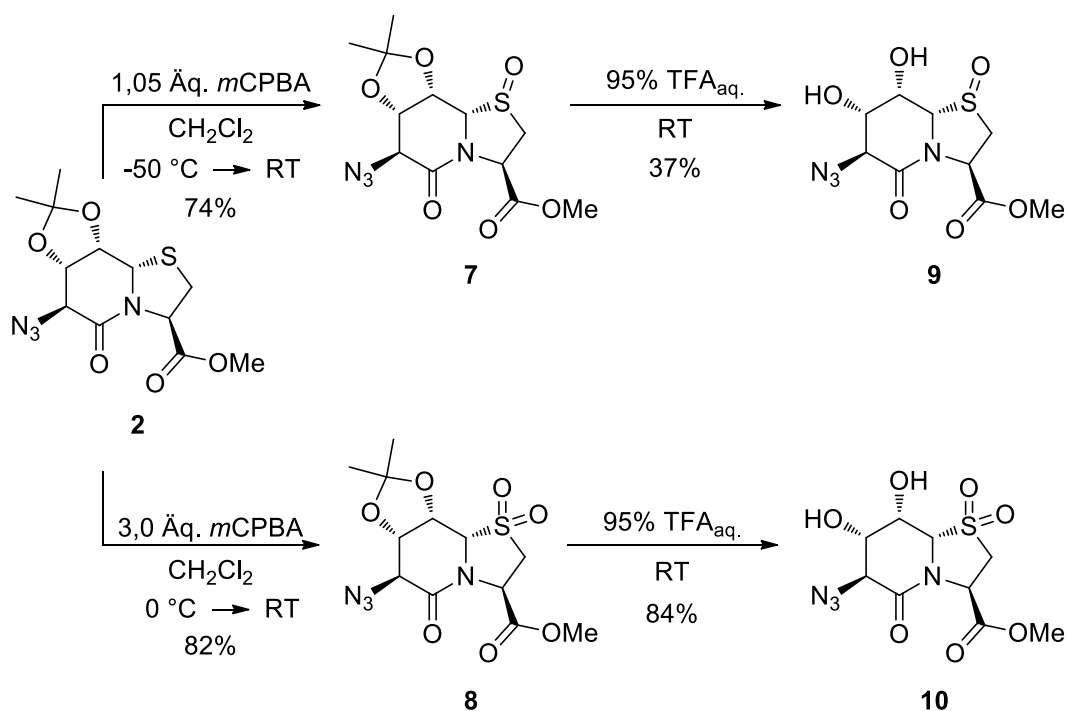
**Schema 11:** Darstellung des Hot=Tap-Derivats **F5** mittels Hydrierung der Azidverbindung **F3** durch Verwendung von Palladium auf Aktivkohle.

Als Edukt für die Synthese der neuen Hot=Tap-Derivate diente das Triflat **1**,<sup>[206,207]</sup> welches aus 2,3-Isopropyliden-D-Ribonolacton<sup>[213]</sup> hergestellt wurde. Der Einsatz von LiCl in DMF führte zum acetonidgeschützten Chlorderivat **3**, während durch KNO<sub>2</sub> die entsprechende Hydroxylverbindung **4** dargestellt werden konnte (Schema 12). Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie konnten beide Hot<sup>p</sup>=Tap-Derivate in guten Ausbeuten isoliert werden. Für die Synthese von **4** musste zudem 18-Krone-6 zugegeben werden, um einen Umsatz zu erreichen.<sup>[214]</sup> Die Acetonidgruppe wurde abschließend durch Behandlung für 1 – 2 Stunden mit 95% TFA<sub>aq.</sub> entfernt.



**Schema 12:** Darstellung der Hot=Tap-Derivate **5** bzw. **6** ausgehend vom Triflat **1** über die Hot<sup>p</sup>=Tap-Verbindungen **3** bzw. **4**.

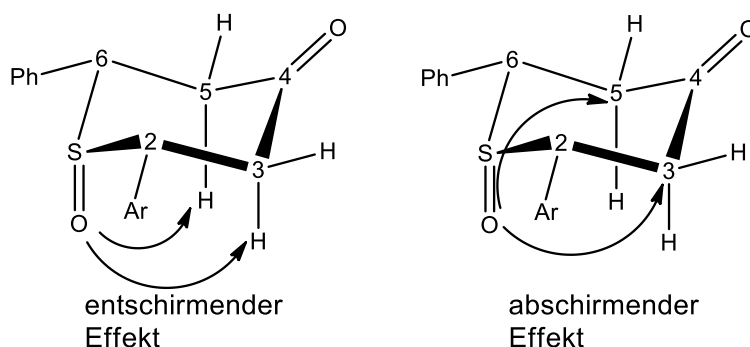
Weiterhin wurde der elektronische Einfluss des Fünfrings auf die Boronsäureveresterung untersucht. Dazu wurden das Sulfoxid **9** und das Sulfon **10** synthetisiert. Die Oxidation des Schwefels wurde dabei mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) ausgehend von N<sub>3</sub>-Hot<sup>p</sup>=Tap-OMe (**2**) durchgeführt. Ein Einsatz von 1,05 Äq. *m*CPBA lieferte dabei das acetonidgeschützte Sulfoxid **7** (Schema 13). Zur Darstellung des Sulfons **8** waren hingegen 3,0 Äq. *m*CPBA und eine Reaktionszeit von zwei Tagen notwendig. Für beide Synthesen konnte nach flashchromatographischer Aufreinigung eine Ausbeute > 70% erreicht werden. Die Entschützung des *cis*-Diols wurde im Anschluss, wie oben beschrieben, durchgeführt (Schema 13).



**Schema 13:** Synthese des Sulfoxids **9** und des Sulfons **10** ausgehend von  $N_3$ -Hot<sup>P</sup>=Tap-OMe (**2**) über die Acetonid-geschützten Derivate **7** bzw. **8**.

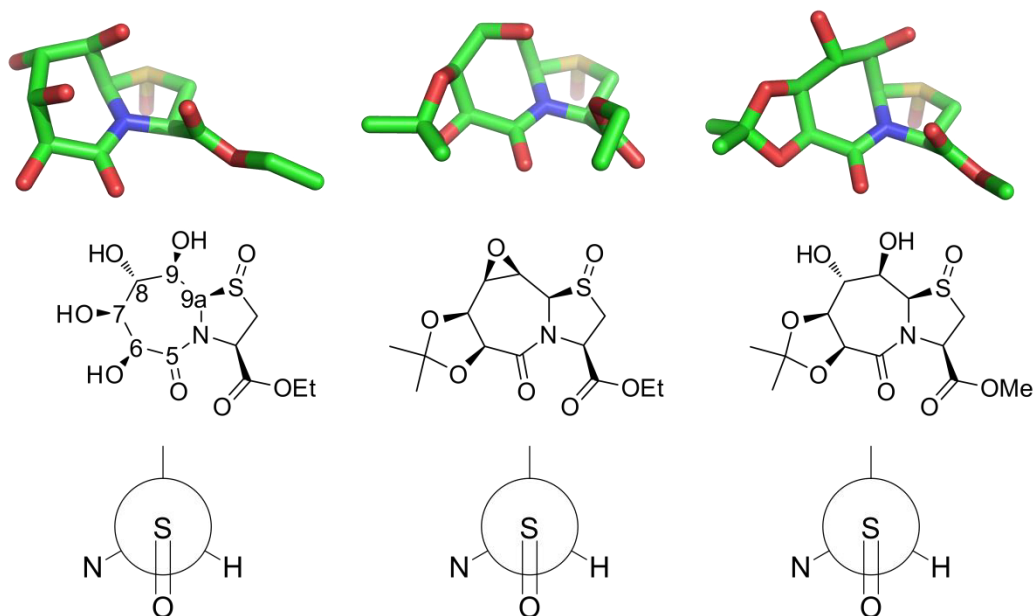
Mittels NMR-Spektroskopie sollte die Stereokonfiguration der Sulfoxide **7** und **9** bestimmt werden. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Oxidation eines Schwefels zum Sulfoxid Auswirkungen auf die chemische Verschiebung von bestimmten Protonen und Kohlenstoffen hat.<sup>[215,216]</sup> *Devanathan* und *Pandiarajan* zeigten, dass der Sauerstoff des Sulfoxids in axialer Position in einem sechsgliedrigen Ring mit Sesselkonformation einen entschirmenden Effekt auf die axialen Protonen an C3 und C5 und einen abschirmenden Effekt auf die entsprechenden Kohlenstoffe hat (Abbildung 20).<sup>[217]</sup> Dies wurde mit dem  $\gamma$ -*gauche*-Effekt des Sulfoxidsauerstoffs auf die Kohlenstoffe begründet. Neben dem *gauche*-Effekt konnte *Freitas* anhand von theoretischen Berechnungen zeigen, dass in gesättigten sechsgliedrigen Ringen, die ein Sulfoxid beinhalten, ebenfalls ein anomerer Effekt eine Rolle spielen kann. Dabei zeigte sich, dass der *gauche*-Effekt vor allem in polaren Lösungsmitteln durch Reduzierung der intramolekularen dipolaren Wechselwirkungen auftritt, während bei Berechnungen in der Gasphase der anomere Effekt dominierte.<sup>[218]</sup>





**Abbildung 20:** Darstellung der, im Vergleich zur nicht-oxidierten Verbindung, am entschirmenden und abschirmenden Effekt durch den Sulfoxidsauerstoff betroffenen Atome.<sup>[217]</sup> Zugunsten der Übersicht sind die axialen Wasserstoffe von C2 und C6 nicht dargestellt.

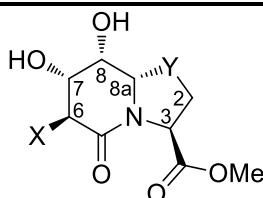
NMR-spektroskopische Vergleiche der Sulfoxide **7** und **9** mit den entsprechenden reduzierten Derivaten **2** und **F3** durch Analyse der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen führten zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Dadurch konnte mit dieser Methode keine Aussage über die Stereokonfiguration der Sulfoxidverbindungen gemacht werden. Allerdings weisen sämtliche Kristallstrukturen der bizyklischen Thiazolidinlactame aus der Arbeitsgruppe Geyer ein *gauche*-Rotamer des N-C9a-S-O-Diederwinkels auf (Abbildung 21). Daher wurde für die Derivate **7** und **9** vom selben Rotamer ausgegangen, wodurch eine *S*-Konfiguration dieser Sulfoxide angenommen werden kann.



**Abbildung 21:** Kristallstrukturen der ausgewählten bizyklischen Thiazolidinlactame aus der Arbeitsgruppe Geyer (CCDC: links: 1477543, mitte: 1477544, rechts: 1477552)<sup>[219,220]</sup> sowie deren Strukturformel und die Ausrichtung der N-C9a-S-O-Torsion, welche ein *gauche*-Rotamer darstellt.

Die NMR-spektroskopische Analyse des  $\delta$ -Valerolactamrings der synthetisierten 6,7-*trans*-Diole **5**, **6**, **9** und **10** zeigt deutliche Übereinstimmungen hinsichtlich der großen  $^3J_{H6,H7}$  sowie kleinen  $^3J_{H7,H8}$  und  $^3J_{H8,H8a}$ -Kopplungskonstante mit den Verbindungen aus vorherigen Arbeiten (Tabelle 4).<sup>[155]</sup> Diese Kopplungskonstanten stellen Extrema dar, was für eine konservierte Konformation des sechsgliedrigen Rings dieser Derivate spricht. Dies wurde durch die gelöste Kristallstruktur von **F1** (CCDC: 1004498)<sup>[155]</sup> bestätigt, in der der  $\delta$ -Valerolactamring eine Halbsesselkonformation einnimmt und dessen H,H-Diederwinkel ( $\Phi_{H,H}$ ) sehr gut von den Kopplungskonstanten wiedergespiegelt werden (Kapitel 1.5.4).

**Tabelle 4:**  $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten der Hot=Tap-Derivate. Für einen ausführlichen Vergleich sind die aus vorherigen Arbeiten synthetisierten Derivate ebenfalls gezeigt.

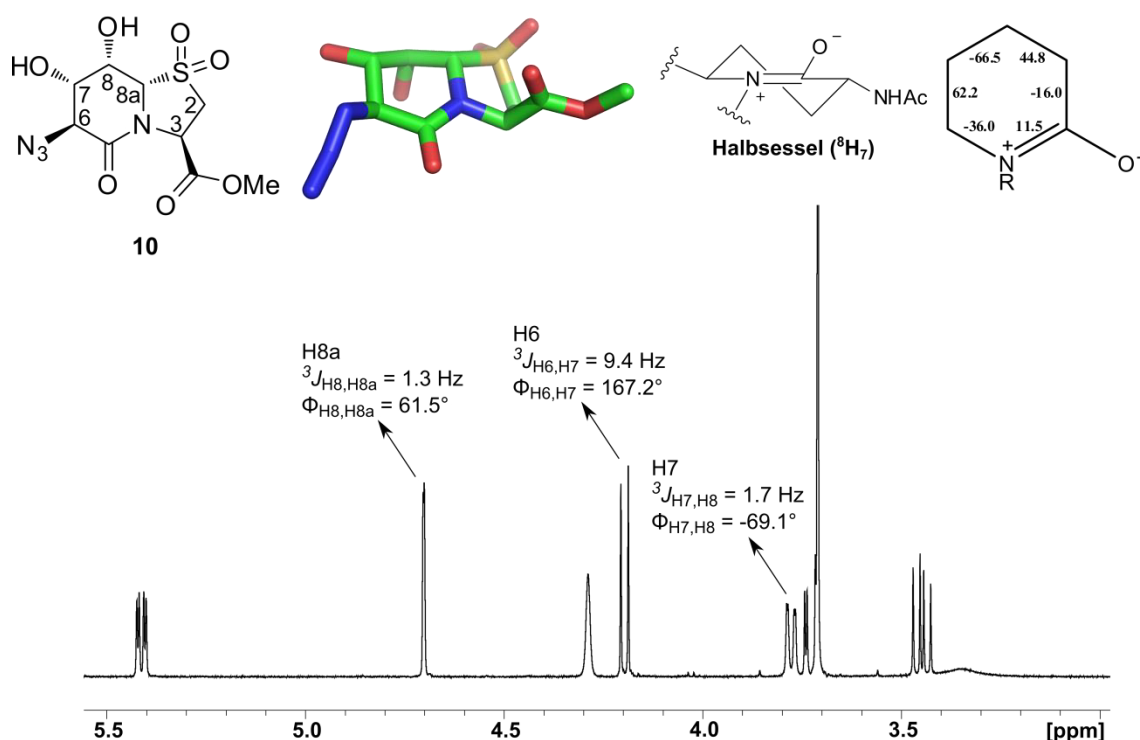


Eintr.	Derivat	X	Y	$^3J_{H2,H3}$ (Hz)	$^3J_{H6,H7}$ (Hz)	$^3J_{H7,H8}$ (Hz)	$^3J_{H8,H8a}$ (Hz)
1 <sup>a</sup>	<b>F1</b>	NHAc	S	4.7 <sup>h</sup> ; 7.2 <sup>t</sup>	10.3	2.2	1.9
2 <sup>a</sup>	<b>F2</b>	NHBoc	S	4.8 <sup>h</sup> ; 7.2 <sup>t</sup>	10.6	2.0	2.2
3 <sup>a</sup>	<b>F3</b>	N <sub>3</sub>	S	5.7 <sup>h</sup> ; 7.4 <sup>t</sup>	9.9	1.9	1.9
4 <sup>a</sup>	<b>F4</b>	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	S	5.1 <sup>h</sup> ; 7.4 <sup>t</sup>	10.7	2.2	2.3
5	<b>F5</b>	NH <sub>2</sub>	S	5.3 <sup>h</sup> ; 7.4 <sup>t</sup>	9.7	2.0	m <sup>b</sup>
6	<b>5</b>	Cl	S	5.7 <sup>h</sup> ; 6.9 <sup>t</sup>	9.1	m <sup>b</sup>	m <sup>b</sup>
7	<b>6</b>	OH	S	5.0 <sup>h</sup> ; 7.2 <sup>t</sup>	9.2	2.0	2.0
8	<b>9</b>	N <sub>3</sub>	SO	4.2 <sup>h</sup> ; 8.1 <sup>t</sup>	9.8	m <sup>b</sup>	m <sup>b</sup>
9	<b>10</b>	N <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub>	8.7 <sup>h</sup> ; 3.0 <sup>t</sup>	9.4	1.7	1.3

<sup>a</sup>Derivate aus vorangegangenen Arbeiten<sup>[155]</sup> <sup>b</sup>Aufgrund von Signalüberlagerungen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnte keine genaue Kopplungskonstante ermittelt werden, weshalb die Bezeichnung Multipllett (m) gewählt wurde.  
<sup>h</sup>hochfeldverschoben <sup>t</sup>tiefeldverschoben

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen mittels Diffusionskristallisation (*vapour-diffusion method*) das Sulfon **10** zu kristallisieren (CCDC: 1004472, Abbildung 22). In der erhaltenen Struktur nimmt der sechsgliedrige Ring ebenfalls eine Halbsesselkonformation mit C8 oberhalb und C7 unterhalb der Ebene ein. Analog zu der Arbeit von *Dr. Fischer* wurde dies durch Auslesen der  $\Phi_{C,C}$  des Rings und dem Vergleich mit Literaturwerten des verwandten  $\delta$ -Valerolactonsystems bestätigt.<sup>[208]</sup>

Weiterhin wurden die H,H-Diederwinkel ( $\Phi_{H,H}$ ) aus der Kristallstruktur ermittelt und mit den  $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten verglichen (Abbildung 22). So spiegelt die  $^3J_{H6,H7}$ -Kopplungskonstante von 9.4 Hz den  $\Phi_{H6,H7}$ -Winkel von  $167.2^\circ$  sehr gut wieder. Gleiches gilt für die  $^3J_{H7,H8}$  (1.7 Hz) und  $^3J_{H8,H8a}$ -Kopplungskonstante (1.3 Hz) sowie den korrespondierenden Diederwinkel von  $-69.1^\circ$  beziehungsweise  $61.5^\circ$ . Dies bestätigt nochmals, dass die Halbsesselkonformation in Lösung von allen  $\delta$ -Valerolactamringen der Hot=Tap-Derivate eingenommen wird und es sich somit um eine konservierte Struktur für diese Verbindungsklasse handelt.

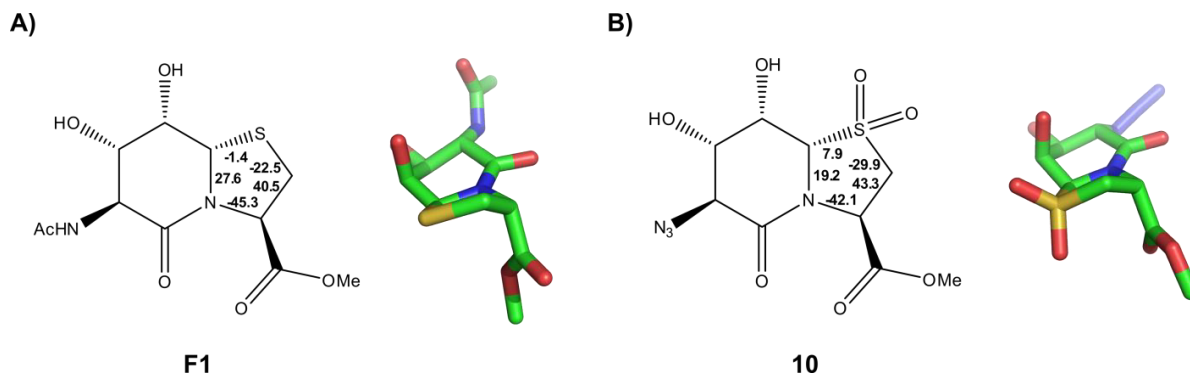


**Abbildung 22:** Strukturrelevante Daten des Sulfons **10**. Oben: Strukturformel mit der Nomenklatur des sechsgliedrigen Ringes sowie die Kristallstruktur von **10** (CCDC: 1004472), die schematische Darstellung der Halbsesselkonformation und die ausgelesenen Diederwinkel des Rings aus der Kristallstruktur. Unten:  $^1H$ -NMR (500 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ ) von **10**. Hervorgehoben sind die  $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten des sechsgliedrigen Rings mit den aus der Kristallstruktur ausgelesenen korrespondierenden  $\Phi_{H,H}$ -Winkeln.

Neben der Analyse der  $\delta$ -Lactamring-Konformation wurden im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls die strukturrelevanten Daten des Thiaprolinrings der einzelnen Hot=Tap-Derivate miteinander verglichen. Anhand der beiden  $^3J_{H2,H3}$ -Kopplungskonstanten können weitestgehend einheitliche strukturelle Eigenschaften des fünfgliedrigen Rings erwartet werden (Tabelle 4). So konnte anhand der  $^1H$ -NMR-Spektren eine Kopplungskonstante von etwa 5 bis 6 Hz für das hochfeldverschobene und eine von

ungefähr 7 Hz für das tieffeldverschobene Proton bestimmt werden. Lediglich das Sulfoxid **9** und das Sulfon **10** zeigen Kopplungskonstanten, die deutlich von den Daten der anderen Verbindungen abweichen (siehe Tabelle 4, Eintrag 8 und 9). Interessanterweise findet sich in der Kristallstruktur von **F1**<sup>[155]</sup> und **10** dieselbe Konformation des Thiaprolinrings. Demnach lässt sich, wie von *Dr. Fischer* für **F1** festgestellt, eine E<sub>3</sub>-Konformation des fünfgliedrigen Rings in der Kristallstruktur von **10** bestimmen. Die Ähnlichkeit der beiden Thiaprolinringe zeigt sich vor allem anhand der  $\Phi_{C,C}$ -Winkel innerhalb des Rings (Abbildung 23). Beide Kristallstrukturen zeigen deutlich, dass die E<sub>3</sub>-Konformation als zumindest ein energetisches Minimum für die fünfgliedrigen Ringe der Hot=Tap-Derivate angesehen werden kann. Allerdings spiegeln die  $^3J_{H2,H3}$ -Kopplungskonstanten von etwa 5 und 7 Hz die  $\Phi_{H,H}$ -Winkel von ca. 40° und -80° nicht ideal wieder und deuten eher auf ein konformationelles Gleichgewicht in Lösung hin, da für diese Winkel eher eine Kopplungskonstante von  $\leq 3$  Hz bzw. eine von 6 – 9 Hz zu erwarten wäre.<sup>[221]</sup> Ursache der unterschiedlichen  $^3J_{H2,H3}$ -Kopplungskonstanten von **9** und **10** im Vergleich zu den anderen Verbindungen kann der unterschiedlich oxidierte Schwefel sein und wäre damit ein Effekt, der durch Änderung des Substituenten hervorgerufen wird. So finden sich auch in der Literatur Beispiele in denen die Oxidation des Schwefels in einem Ringsystem, bei gleichbleibender Konformation, zu signifikanten Änderungen der Kopplungskonstanten führt.<sup>[217,222,223]</sup> Weiterhin kann den NMR-Daten von **10** entnommen werden, dass bei dieser Verbindung das H2 mit der kleineren Kopplungskonstante tieffeldverschoben ist, während bei allen anderen untersuchten Derivaten dieses Proton die größere Kopplungskonstante aufweist. Dies könnte für einen elektronischen Effekt der Sulfongruppe sprechen. Anhand der NMR-Daten von **10** wäre allerdings auch eine unterschiedliche Lage des konformationellen Gleichgewichts des Thiaprolinrings denkbar. Demnach scheint es aufgrund der gemessenen Kopplungskonstanten durchaus plausibel, dass es durch die Oxidation des Schwefels zu einer Änderung der Verhältnisse der einzelnen Konformationen im Gleichgewicht kommt. So wäre es möglich, dass bei dem Sulfonderivat die E<sub>3</sub>-Konformation oder eine Struktur mit vergleichbaren H2,H3-Diederwinkel innerhalb eines konformationellen Gleichgewichts bevorzugt ist und sich deshalb die Kopplungskonstanten ändern. Möglich wäre auch, dass es sich bei der E<sub>3</sub>-Konformation für Verbindung **10** um eine konservierte Struktur handelt. Dies lässt

sich allerdings anhand der vorliegenden Daten nicht mit absoluter Sicherheit feststellen.



**Abbildung 23:** Vergleich des Thiaprolinrings von **F1** mit dem von Sulfon **10**. A) Strukturformel von **F1** mit den  $\Phi_{C,C}$ -Winkeln des Thiaprolinrings. Weiterhin ist die Kristallstruktur von **F1**, in der die *Envelope*-Konformation des fünfgliedrigen Rings erkennbar ist. B) Strukturformel und  $\Phi_{C,C}$ -Winkel des Sulfons **10**. Weiterhin ist die Kristallstruktur dieser Verbindung gezeigt, in einer Ausrichtung in der die *Envelope*-Konformation des fünfgliedrigen Rings deutlich wird.

### 3.1.2. Qualitative Untersuchungen zur Boronsäureesterbildung der Hot=Tap-Derivate

Die synthetisierten Hot=Tap-Derivate **F5**, **5**, **6**, **9** und **10** wurden nachfolgend in qualitativen NMR-Experimenten auf ihre Affinität gegenüber Boronsäuren untersucht. Damit sollten die Erkenntnisse aus der Arbeit von Dr. Fischer<sup>[155]</sup> über die Affinität der Hot=Tap-Verbindungsklasse gegenüber Boronsäuren vervollständigt werden. Eine 20 – 30 mM Lösung des entsprechenden Diols in DMSO-*d*<sub>6</sub> wurde mit 1,0 Äq. 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) versetzt. In regelmäßigen Abständen wurden <sup>1</sup>H-NMR-Spektren aufgenommen, bis anhand der Signalintensität aller auftretenden Spezies kein weiterer Umsatz zum entsprechenden Boronsäureester mehr festgestellt werden konnte, was gleichbedeutend mit dem Erreichen des Gleichgewichts der Reaktion ist. Es gilt zu beachten, dass das im DMSO enthaltene und bei der Reaktion freiwerdende H<sub>2</sub>O nachteilig für den Umsatz ist. Dies wurde in vorherigen Arbeiten durch Trocknung der Reaktionslösung über Molsieb gezeigt.<sup>[155]</sup> Demnach ist es für eine korrekte Interpretation der qualitativen Experimente notwendig, den Gehalt an H<sub>2</sub>O in der Reaktionslösung zu bestimmen. In Tabelle 5 sind die ermittelten Umsätze zu den entsprechenden Boronsäureestern gezeigt. Zur Vollständigkeit sind die Ergebnisse von Dr. Fischer ebenfalls aufgeführt.

**Tabelle 5:** Mittels NMR-Spektroskopie ermittelte Umsätze der Hot=Tap-Verbindungen zum Boronsäureester bei der Reaktion mit 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

$\text{Hot=Tap-derivat} + \text{F7} \xrightarrow[\text{- 2 H}_2\text{O}]{\text{DMSO-}d_6, \text{ RT}} \text{Boronate Ester}$

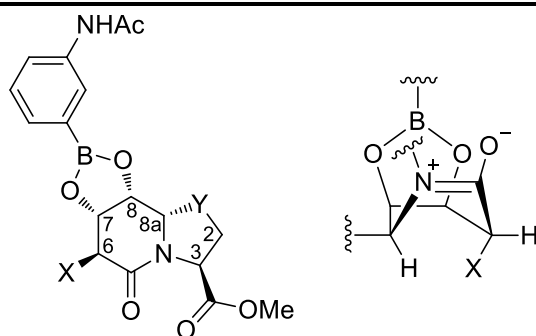
Eintrag	Derivat	X	Y	Ester	Umsatz (%)	H <sub>2</sub> O (Äq.)
1	<b>F4</b>	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	S	<b>F11</b>	8 <sup>a</sup>	3,1
2	<b>10</b>	N <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub>	<b>14</b>	49	2,2
3	<b>F3</b>	N <sub>3</sub>	S	<b>F10</b>	50 <sup>a</sup>	2,2
4	<b>9</b>	N <sub>3</sub>	SO	<b>13</b>	51	2,5
5	<b>F2</b>	NHBoc	S	<b>F9</b>	54 <sup>a</sup>	2,6
6	<b>F1</b>	NHAc	S	<b>F8</b>	58 <sup>a</sup>	2,5
7	<b>5</b>	Cl	S	<b>11</b>	67	3,3
8	<b>F5</b>	NH <sub>2</sub>	S	<b>F12</b>	72 <sup>a</sup> ; 77	3,1 <sup>a</sup> ; 2,8
9	<b>6</b>	OH	S	<b>12</b>	85	4,2

<sup>a</sup>Die Experimente stammen aus der Arbeit von Dr. Fischer.<sup>[155]</sup>

Ein nahezu identischer Umsatz des synthetisierten Amins **F5** mit 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) konnte, wie bei der Reaktion zwischen **F4**, NEt<sub>3</sub> und der Boronsäure **F7**, erreicht werden (Tabelle 5, Eintrag 8). Dies bestätigt, dass die Zugabe einer sterisch anspruchsvolleren Base keinen Einfluss auf die Reaktion des entsprechenden Diols mit der Boronsäure nimmt. Im Falle von **F4** und NEt<sub>3</sub> erfolgte die Darstellung von **F5** lediglich *in situ*, es kam allerdings nicht zu einem umsatzsteigernden Effekt durch die Base. Ein vergleichbares Experiment wurde von Dr. Fischer durch Zugabe von NEt<sub>3</sub> zur Reaktion von **F2** mit 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) durchgeführt, in dem ebenfalls kein Effekt festgestellt werden konnte.<sup>[155]</sup> Tabelle 5 kann weiterhin entnommen werden, dass die Oxidation des Schwefels keinen Einfluss auf die Affinität der Verbindungen gegenüber Boronsäuren hat, da sowohl für die Verbindung N<sub>3</sub>-Hot=Tap-OMe (**F3**), als auch für das Sulfoxid **9** und das Sulfon **10** praktisch identische Umsätze zu den entsprechenden Boronsäureestern beobachtet werden konnten (vgl. Tabelle 5,

Eintrag 2 – 4). Den höchsten Reaktionsumsatz zeigte die Hydroxylverbindung **6**, gefolgt vom Amin **F5** und dem Chlorderivat **5**. Ein möglicher Grund dafür kann ein elektronischer Effekt sein, der durch einen unterschiedlich ausgeprägten induktiven Effekt des C6-Substituenten auf das 7-OH erklärbar ist. Des Weiteren sollte auch ein sterischer Effekt aufgrund der *flagpole*-Position des C6-Restes in der Wannenkonformation des gebildeten Boronsäureesters eine Rolle spielen. Dieser sollte einen nachteiligen Einfluss auf den Umsatz zum Boronsäureester bei sterisch anspruchsvolleren C6-Substituenten, wie N<sub>3</sub> oder NHBoc, im Vergleich zu den kleineren Resten haben. Durch den Vergleich der <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub>-Kopplungskonstanten des δ-Valerolactamrings mit den Werten der von Dr. Fischer synthetisierten Derivate wurde bestätigt, dass die in dieser Arbeit dargestellten Boronsäureester ebenfalls eine Wannenkonformation einnehmen (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub>-Kopplungskonstanten der Hot=Tap-Boronsäureester. Für einen ausführlichen Vergleich sind die aus vorangegangenen Arbeiten synthetisierten Derivate ebenfalls aufgelistet.



Eintr.	Ester	X	Y	<sup>3</sup> J <sub>H2,H3</sub> (Hz)	<sup>3</sup> J <sub>H6,H7</sub> (Hz)	<sup>3</sup> J <sub>H7,H8</sub> (Hz)	<sup>3</sup> J <sub>H8,H8a</sub> (Hz)
1 <sup>a</sup>	<b>F8</b>	NHAc	S	6.3 <sup>h</sup> ; 1.2 <sup>t</sup>	1.7	7.9	2.1
2 <sup>a</sup>	<b>F9</b>	NHBoc	S	6.2 <sup>h</sup> ; 1.1 <sup>t</sup>	m <sup>b</sup>	m <sup>b</sup>	2.1
3 <sup>a</sup>	<b>F10</b>	N <sub>3</sub>	S	6.3 <sup>h</sup> ; 0.9 <sup>t</sup>	2.2	7.8	2.2
4 <sup>a</sup>	<b>F11</b>	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	S	6.3 <sup>h</sup> ; 1.3 <sup>t</sup>	2.1	8.2	2.3
5	<b>F12</b>	NH <sub>2</sub>	S	6.3 <sup>h</sup> ; 1.0 <sup>t</sup>	2.2	8.0	2.3
6	<b>11</b>	Cl	S	5.7 <sup>h</sup> ; 1.0 <sup>t</sup>	2.0	7.8	2.3
7	<b>12</b>	OH	S	6.4 <sup>h</sup> ; 0.9 <sup>t</sup>	2.7	7.9	2.2
8	<b>13</b>	N <sub>3</sub>	SO	7.6 <sup>h</sup> ; n.b. <sup>t</sup>	2.0	7.8	2.2
9	<b>14</b>	N <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub>	8.6 <sup>h</sup> ; n.b. <sup>t</sup>	2.0	7.6	1.5

<sup>a</sup>Die Derivate stammen aus vorangegangenen Arbeiten.<sup>[155]</sup> <sup>b</sup>Aufgrund von Signalüberlagerungen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnte keine genaue Kopplungskonstante ermittelt werden, weshalb die Bezeichnung Multipllett (m) gewählt wurde. <sup>h</sup>hochfeldverschoben; <sup>t</sup>tieffeldverschoben; n.b.: unter den gewählten Bedingungen nicht bestimmbar

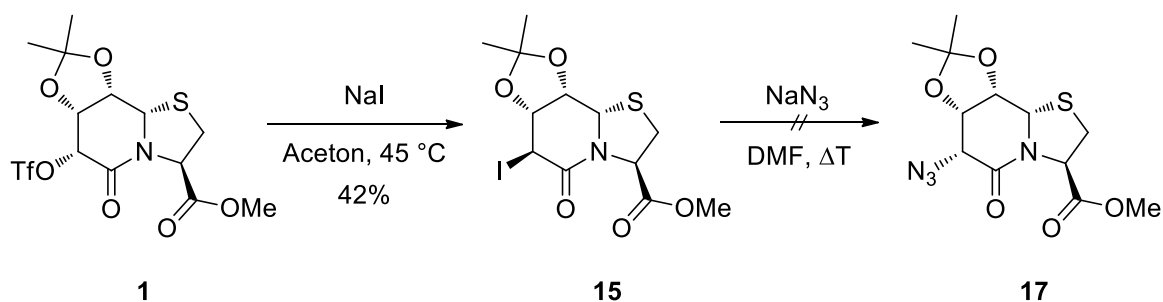
Zusammenfassend lässt sich beobachten, dass keines der synthetisierten Hot=Tap-Derivate einen quantitativen Umsatz zum entsprechenden Boronsäureester zeigt. Die Gründe hierfür sind zum einen die energetisch günstige Halbsesselkonformation der Diole und zum anderen die sterisch ungünstige *flagpole* Position des C6-Substituenten in der Wannenkonformation des Boronsäureesters.

### 3.1.3. Synthese und Strukturanalyse von bizyklischen all-*cis*- $\delta$ -Valerolactamen

Wie in der Einleitung erwähnt, konnte bereits gezeigt werden, dass die Stereokonfiguration des C6 einen entscheidenden Einfluss auf die Affinität der Verbindung gegenüber Boronsäuren hat. Für die Hydroxylverbindung **F6**, ein Epimer von **6**, wurde ein quantitativer Umsatz mit 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) beobachtet (Abbildung 18).<sup>[155]</sup> Weiterhin kann **F6** als 6,7,8,8a-*cis*, beziehungsweise all-*cis*- $\delta$ -Valerolactam bezeichnet werden. Aufgrund der Ähnlichkeit zu der Hot=Tap-Verbindungsklasse, welche als L,L-Dipeptidderivat bezeichnet werden kann, bietet sich weiterhin eine analoge Benennung an. Durch die Invertierung des Stereozentrums an C6 können Verbindungen wie **F6** als D,L-Dipeptidderivate angesehen werden. In Anlehnung an den Einbuchstabencode für Aminosäuren, bei dem D-Aminosäuren durch einen kleinen Buchstaben benannt werden, gehört **F6** demnach zur hot=Tap-Verbindungsklasse und lässt sich auch als HO-hot=Tap-OMe beschreiben.

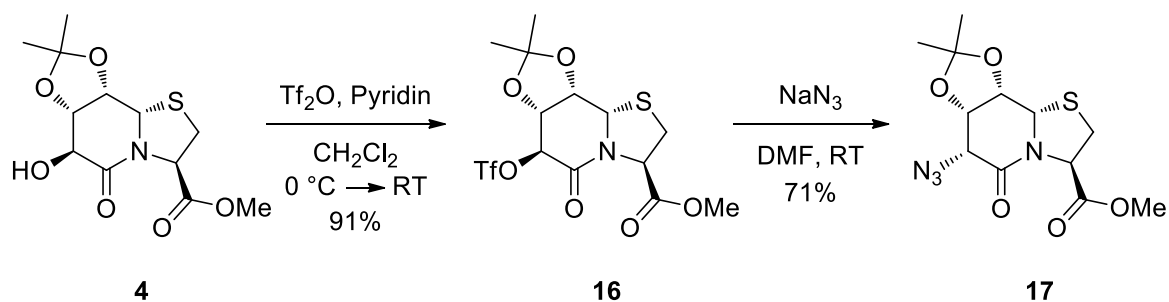
Um in Analogie zu den Hot=Tap-Homooligomeren<sup>[155,205,206]</sup> Polyoltemplate basierend auf hot=Tap-Einheiten aufzubauen, musste zunächst das entsprechende Epimer zu N<sub>3</sub>-Hot<sup>p</sup>=Tap-OMe (**2**) mit einer N-terminalen Azidgruppe und einem C-terminalen Methylester synthetisiert werden. In einer ersten Synthesestrategie konnte ausgehend von **1** mittels Natriumiodid in Aceton unter Inversion des Stereozentrums an C6 die Iodverbindung **15** dargestellt werden (Schema 14). In einer nachfolgenden Umsetzung mit Natriumazid in DMF sollte der Iodsubstituent als Abgangsgruppe dienen, womit unter erneuter Inversion des Stereozentrums die gewünschte Azidverbindung **17** synthetisiert worden wäre. Allerdings zeigte sich nach Reaktionszeiten von mehreren Tagen kein Umsatz. Auch eine schrittweise Erhöhung der Temperatur auf bis zu 100 °C führte nicht zum gewünschten Produkt, jedoch zur Zersetzung des Edukts **15**.





**Schema 14:** Syntheseversuch des Azids **17** ausgehend von dem Triflat **1** über die Iodverbindung **15**.

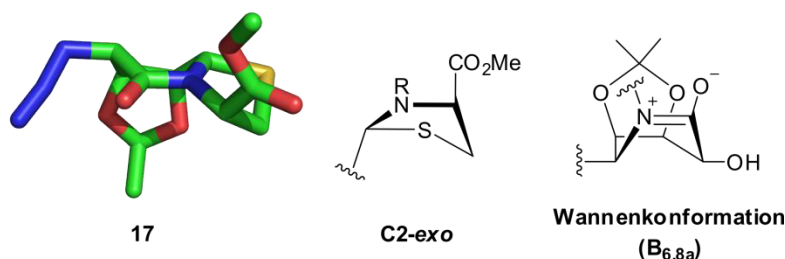
Aus der Synthese der Hot=Tap-Derivate war bekannt, dass eine Triflatgruppe an C6 durch  $N_3$  unter Inversion des Stereozentrums substituiert werden kann.<sup>[206,207]</sup> Aus diesem Grund wurde in einer zweiten Synthesestrategie die Hydroxylverbindung **4** zunächst mit  $Tf_2O$  unter  $N_2$ -Atmosphäre in  $CH_2Cl_2$  umgesetzt. Das resultierende Triflat **16** wurde anschließend in DMF gelöst, mit  $NaN_3$  versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach flashchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte Produkt **17**, ein Epimer von **2**, mit einer Ausbeute von 71% erhalten werden (Schema 15). Eine erfolgreiche Inversion des Stereozentrums an C6 kann anhand der  $^3J_{H6,H7}$ -Kopplungskonstante überprüft werden. Bei hot<sup>p</sup>=Tap-Verbindungen lassen sich in Abhängigkeit des Substituenten Werte von 2,9 – 3,6 Hz bestimmen, während bei den entsprechenden Hot<sup>p</sup>=Tap-Derivaten der Wert etwa 1 Hz kleiner ist.<sup>[206]</sup>



**Schema 15:** Erfolgreiche Synthese des hot<sup>p</sup>=Tap-Derivats **17** durch Triflierung der Hydroxylverbindung **4** und anschließender Umsetzung mit  $NaN_3$  in DMF.

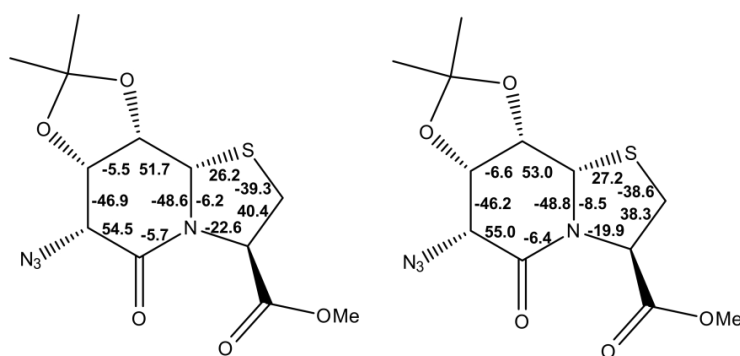
Mit der Diffusionskristallisation (*vapour-diffusion method*) gelang es aus Methanol und Pentan Verbindung **17** zu kristallisieren (CCDC: 1004218). In einer asymmetrischen Einheit befinden sich zwei unabhängige Moleküle, wobei der  $\delta$ -Lactamring in beiden eine Wannenkonformation mit C6 und C8a unterhalb der Ringebene und der Thiaprolinring eine C2-*exo*-Konformation einnimmt (Abbildung 24). Die C2-*exo* Konformation entspricht der C <sup>$\beta$</sup> -*exo*-Konformation von Prolin und

Prolinderivaten. Wie bereits für den sechsgliedrigen Ring durchgeführt, wurden für den Thiaprolinring die  $\Phi_{C,C}$ -Winkel aus der Kristallstruktur mit Literaturwerten verglichen, um die ermittelte Konformation nochmals zu bestätigen. Dafür wurden Studien zur Konformation des Prolins in Diprolineinheiten in Peptiden und Proteinen genutzt.<sup>[224,225]</sup>



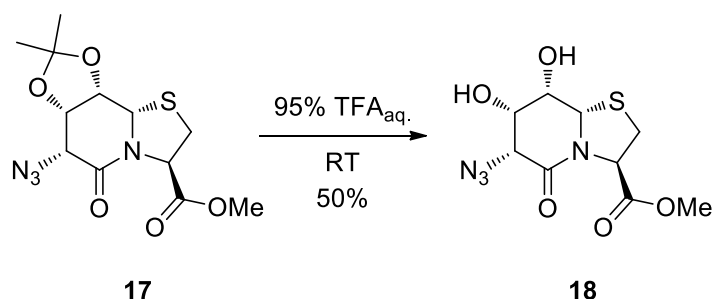
**Abbildung 24:** Kristallstruktur eines der beiden unabhängigen Moleküle von **17** in der asymmetrischen Einheit. Beide Moleküle weisen dieselben Konformationen auf. Für den  $\delta$ -Valerolactamring wurde eine  $B_{6,8a}$ - und für den Thiaprolinring eine C2-*exo*-Konformation gefunden.

Besonders interessant ist, dass dieselben Konformationen von **17** bereits in den Kristallstrukturen der Verbindungen **1** (CCDC: 171790),<sup>[206]</sup> **2** (CCDC: 780552),<sup>[206]</sup> dem Boronsäureester **F13** (CCDC: 1004644)<sup>[155]</sup> und weiteren Verbindungen aus der Arbeitsgruppe Geyer gefunden werden konnten,<sup>[206]</sup> auch wenn vereinzelt verzerrte Varianten der entsprechenden Konformation zu beobachten waren. Die gemessenen  $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten spiegeln die  $\Phi_{H,H}$ -Winkel, sowohl für den  $\delta$ -Lactam- als auch für den Thiaprolinring, sehr gut wieder (Abbildung 25). Dies zeigt deutlich, dass es sich bei der Wannenkongformation für den sechsgliedrigen Ring und der C2-*exo*-Konformation für den Thiaprolinring um konservierte Strukturen für solche 5,6,5-trizyklischen  $\delta$ -Valerolactame handelt, bei denen der dritte Ring C7 und C8 beinhaltet.



**Abbildung 25:**  $\Phi_{C,C}$ -Winkel der beiden unabhängigen Moleküle von **17** in der asymmetrischen Einheit sowie die  $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten und die dazugehörigen  $\Phi_{H,H}$ -Winkel.

Die Entschützung des *cis*-Diols mit 95% TFA<sub>aq.</sub> erwies sich als schwierig (Schema 16). So konnte mit der gleichen Vorgehensweise wie bei den Hot<sup>p</sup>=Tap-Derivaten (Rühren in 95% TFA<sub>aq.</sub> für 1 – 2 h) nur ein Umsatz von 50% erreicht werden. Längere Reaktionszeiten führten zwar zu verbesserten Umsätzen, jedoch konnten auch mehrere Nebenprodukte mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet werden.



**Schema 16:** Entschützung des *cis*-Diols von **17** durch Behandlung mit 95% TFA<sub>aq.</sub> für 2 h zum hot=Tap-Derivat **18**.

Um geeignete Reaktionszeiten für eine möglichst vollständige und nebenreaktionsfreie Entschützung des Diols zu ermitteln, wurde die Umsetzung zunächst im NMR-Maßstab bei unterschiedlichen Reaktionszeiten verfolgt. Hierfür wurden in mehreren NMR-Röhrchen jeweils 4,00 mg **17** in 0,4 mL 95% TFA<sub>aq.</sub> gelöst. Nach definierten Zeiten wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und somit die Reaktion abgebrochen. Der erhaltene Rückstand wurde anschließend im NMR-Röhrchen in 0,6 mL DMSO-*d*<sub>6</sub> gelöst. Durch Integration der isolierten Signale von H7

und H8 des Edukts sowie des Produkts **18** konnten anschließend mittels  $^1\text{H}$ -NMR der Umsatz und eventuell auftretende Nebenreaktionen bestimmt werden (Tabelle 7). Es zeigte sich, dass auch nach 16 h Reaktionszeit kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte, allerdings war bereits nach 4 h eine Zersetzung von **17** und/oder **18** zu beobachten.

**Tabelle 7:** Mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ermittelte Umsätze bei der Entschützung des *cis*-Diols der Verbindung **17** mit 95%  $\text{TFA}_{\text{aq.}}$ .

Zeit (h)	Edukt ( <b>17</b> ) (%)	Produkt ( <b>18</b> ) (%)
0	100	0
0,5	66	33
1	50	50
2	33	66
4	20 <sup>a</sup>	80 <sup>a</sup>
16	16 <sup>a</sup>	84 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Eine Zersetzung von **17** und/oder **18** wurde beobachtet. Gezeigt ist nur das Verhältnis zwischen Edukt und Produkt.

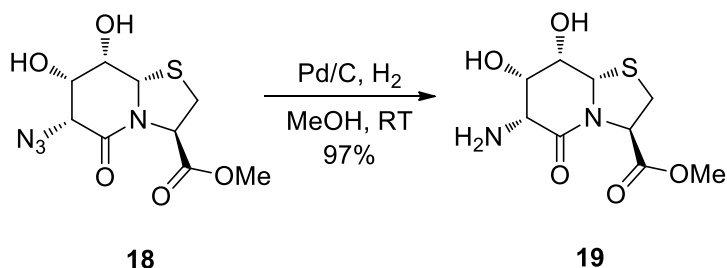
Im Nachfolgenden wurde getestet, ob eine wiederholte Behandlung mit 95%  $\text{TFA}_{\text{aq.}}$  bei kürzeren Reaktionszeiten zu verbesserten Ergebnissen bei der Entfernung der Acetonidschutzgruppe im Vergleich zur Verlängerung der Reaktionszeit führt. Dazu wurden erneut in einem NMR-Röhrchen 4,00 mg **17** in 0,4 mL 95%  $\text{TFA}_{\text{aq.}}$  gelöst. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde erneut in 0,4 mL 95%  $\text{TFA}_{\text{aq.}}$  gelöst und für eine Stunde stehen gelassen. Diese Prozedur wurde insgesamt bis zu dreimal wiederholt. Abschließendes Lösen des Rückstands in 0,6 mL  $\text{DMSO-}d_6$  und Aufnehmen eines  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums ermöglichte die Bestimmung des Umsatzes. Die Reaktionszeit von einer Stunde wurde gewählt, da zu diesem Zeitpunkt bereits 50% des Produktes gebildet und keinerlei Zersetzung beobachtet wurde. Weiterhin hat diese Prozedur den Vorteil, dass das gebildete Aceton mit dem Lösungsmittel entfernt werden kann und sich somit das Gleichgewicht der Reaktion auf die Seite des gewünschten Produkts verschieben sollte. In Tabelle 8 sind die einzelnen Umsätze nach einem, zwei und drei Zyklen aufgelistet. Es zeigte sich, dass bereits nach drei Zyklen ein quantitativer Umsatz zu **18** stattfand, ohne dass eine Zersetzung beobachtet werden konnte. Aus diesem Grund wurde für alle weiteren Entschützungen des Diols von hot<sup>p</sup>=Tap-

Derivaten oder Verbindungen, die einen solchen Baustein enthalten, die Prozedur der mehrfachen Behandlung mit 95% TFA<sub>aq.</sub> angewendet.

**Tabelle 8:** Mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektren ermittelte Umsätze bei der *cis*-Diol-Entschützung von **17** mit wiederholter Behandlung von 95% TFA<sub>aq.</sub>.

Zyklen	Edukt ( <b>17</b> ) (%)	Produkt ( <b>18</b> ) (%)
1	50	50
2	25	75
3	≤5	≥95

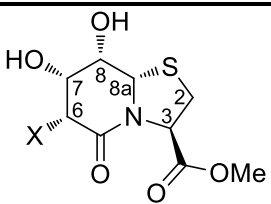
Neben der Azidverbindung **18** wurde mit dem Aminoderivat **19** eine weitere hot=Tap-Verbindung synthetisiert. Dazu wurde **18** mittels Palladium auf Aktivkohle unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre in Methanol hydriert (Schema 17).



**Schema 17:** Hydrierung von **18** mittels Palladium auf Aktivkohle unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre in Methanol.

Wie bereits aus der Arbeit von *Dr. Fischer* bekannt war, scheint die Konfiguration des Stereozentrums an C6 einen entscheidenden Einfluss auf die Konformation der Diole zu haben.<sup>[155]</sup> So konnten für **F6**, im Gegensatz zu den Hot=Tap-Diolen, keine Extrema in den <sup>3</sup>J<sub>H,H'</sub>-Kopplungskonstanten für den sechsgliedrigen Ring, sondern Werte von etwa 4 Hz ermittelt werden. Für die Derivate **18** und **19** wurden in dieser Arbeit zudem recht ähnliche Kopplungskonstanten bestimmt (Tabelle 9). Dies zeigt zum einen, dass die all-*cis*-substituierten δ-Lactame keine konservierte Halbsesselkonformation einnehmen und zum anderen deuten die Werte gemittelte Kopplungskonstanten an, sodass ein konformationelles Gleichgewicht in Lösung vorliegt.

**Tabelle 9:**  $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten der hot=Tap-Derivate **F6**, **18** und **19**.

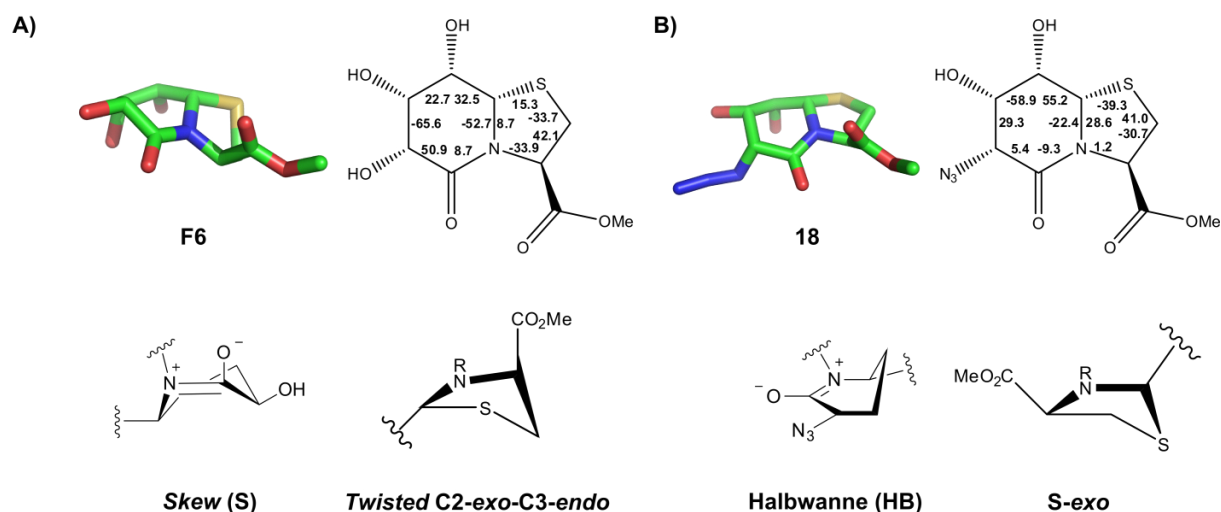
						
Eintrag	Derivat	X	$^3J_{H2,H3}$ (Hz)	$^3J_{H6,H7}$ (Hz)	$^3J_{H7,H8}$ (Hz)	$^3J_{H8,H8a}$ (Hz)
1	<b>18</b>	N <sub>3</sub>	4.9 <sup>h</sup> ; 7.4 <sup>t</sup>	m <sup>b</sup>	m <sup>b</sup>	4.3
2	<b>19</b>	NH <sub>2</sub>	5.1 <sup>h</sup> ; 7.3 <sup>t</sup>	5.4	3.5	3.4
3 <sup>a</sup>	<b>F6</b>	OH	5.0 <sup>h</sup> ; 7.4 <sup>t</sup>	4.1	4.1	4.3

<sup>a</sup>Das Derivat stammt aus einer vorangegangenen Arbeit.<sup>[155]</sup> <sup>b</sup>Aufgrund von Signalüberlagerungen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnte keine genaue Kopplungskonstante ermittelt werden, weshalb die Bezeichnung Multipllett (m) gewählt wurde. <sup>h</sup>hochfeldverschoben; <sup>t</sup>tieffeldverschoben

Weiterhin ist es gelungen, Kristallstrukturen von **F6** (CCDC: 1004146) und **18** (CCDC: 1004616) zu lösen. Wie bei den anderen gelösten Kristallstrukturen, wurde auch bei diesen beiden die Diffusionskristallisation (*vapour-diffusion method*) zur Züchtung von Kristallen verwendet. In Abbildung 26 sind die Kristallstrukturen, Diederwinkel und schematischen Darstellungen der Konformationen abgebildet. Interessanterweise kristallisierten **F6** und **18** in unterschiedlichen Konformationen. Nach Analyse der  $\Phi_{C,C}$ -Winkel und dem Vergleich mit dem sehr gut untersuchten  $\delta$ -Valerolactonsystem<sup>[208]</sup> wurde für **F6** eine *Skew*- und für **18** eine Halbwannenkonformation mit C8 oberhalb der Ringebene für den sechsgliedrigen Ring bestimmt. Die in Tabelle 9 aufgeführten Kopplungskonstanten lassen sich jedoch weder mit den  $\Phi_{H,H}$ -Winkeln des *Skews* ( $\Phi_{H6,H7} = -69.0^\circ$ ,  $\Phi_{H7,H8} = 27.1^\circ$ ,  $\Phi_{H8,H8a} = 30.8^\circ$ ) noch mit denen der Halbwanne ( $\Phi_{H6,H7} = 29.4^\circ$ ,  $\Phi_{H7,H8} = -58.7^\circ$ ,  $\Phi_{H8,H8a} = 54.1^\circ$ ) in Einklang bringen, gerade wenn diese Werte mit den Winkeln und entsprechenden Kopplungskonstanten des acetonidgeschützten Vorläufers **17** verglichen werden (z.B.  $\Phi_{H8,H8a} = 57.6^\circ$  und  $^3J_{H8,H8a} = 1.9$  Hz bei **17**). Dies zeigt deutlich, dass diese Konformationen in Lösung nicht konserviert vorliegen. Zum einen bestätigt dies das vermutete konformationelle Gleichgewicht der hot=Tap-Derivate in Lösung, zum anderen sind sowohl die *Skew*- als auch die Halbwannenkonformation bei sechsgliedrigen Ringen mit einer partiellen Doppelbindung eher selten. *Brandänge et al.* listeten alle zu diesem Zeitpunkt bekannten Kristallstrukturen von unterschiedlich substituierten  $\delta$ -Valerolactonen

auf.<sup>[208]</sup> Für 32 Strukturen wurde die Halbsesselkonformation ermittelt, während in 19 Kristallstrukturen die Wannenkonformation gefunden wurde. Weiterhin kristallisierten sieben Verbindungen in der *Skew*-, vier in der Halbwannen- und drei in der Sesselkonformation. In 11 Fällen wurden nach Analyse der Diederwinkel keine eindeutige Konformation, sondern Strukturen zwischen zwei Konformationen gefunden. Diese Auflistung von *Brandänge et al.* zeigt deutlich, dass vor allem Halbsessel- und Wannenkonformation die dominanten Strukturen sind.<sup>[208]</sup> Mehrere theoretische Berechnungen zum  $\delta$ -Valerolactonsystem kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Halbsessel- und Wannenkonformation im Allgemeinen die beiden energetisch günstigsten Konformationen sind.<sup>[209,226–228]</sup> *Nishimura et al.* ist es weiterhin gelungen acht D-Glykono- $\delta$ -Lactame zu kristallisieren.<sup>[229]</sup> Von diesen nimmt bei vier Verbindungen der  $\delta$ -Lactamring eine Halbsessel-, bei drei Derivaten eine Wannen- und bei einer eine *Skew*-Konformation ein. Demnach stellen *Skew* und Halbwanne nur in besonderen Fällen, wie zum Beispiel einem bestimmten Substitutionsmuster der Verbindungen, die energetisch günstigste Konformation dar. Beispielsweise wäre es denkbar, dass die all-*cis*- $\delta$ -Valerolactame aus sterischen Gründen keine Halbsesselkonformation annehmen können, da sich die Substituenten von C6 und C8 zu nahekommen. Um diesen beiden Substituenten mehr Platz einzuräumen könnte sich die Konformation verzerren, was letztendlich in der Halbwannenkonformation resultieren würde. All dies legt die Vermutung nahe, dass bei einem rein qualitativen Vergleich die gefundenen Konformationen für den sechsgliedrigen Ring der all-*cis*- $\delta$ -Valerolactame **F6**, **18** und **19** energetisch ungünstiger sind, als die Halbsesselkonformation der Hot=Tap-Verbindungen **F1–F5**, **5**, **6**, **9** und **10**. Experimentell lässt sich dies vereinfacht anhand der Entfernung der Acetonidgruppe veranschaulichen. Die Hot<sup>P</sup>=Tap-Derivate nehmen zwar die prinzipiell günstige Wannenkonformation ein, jedoch weist diese eine ungünstige *flagpole*-Wechselwirkung auf. Bei der Entschützung wechselt die Konformation in die ebenfalls energetisch günstige Halbsesselkonformation. Weiterhin ist zu beachten, dass für ein unsubstituiertes  $\delta$ -Valerolacton diese Struktur sogar günstiger ist als die Wannenkonformation. Demnach sind zwar Halbsessel und Wanne häufig vorkommend, jedoch ist erstere energetisch noch günstiger, weshalb sie in Kristallen auch öfters gefunden wird.<sup>[208,209]</sup> Dies erklärt, warum die Entschützung der Hot<sup>P</sup>=Tap-Verbindungen recht problemlos durchführbar ist. Bei den hot<sup>P</sup>=Tap-

Derivaten hingegen ist die Wannenkonformation günstiger als bei den 6,7-*trans* Verbindungen, da sich in den *flagpole*-Positionen lediglich Wasserstoffe befinden. Die all-*cis*- $\delta$ -Valerolactamdiole hingegen nehmen ungünstigere Konformationen für sechsgliedrige Ringe mit einer partiellen Doppelbindung ein. Aus diesem Grund erweist sich die Entschützung des *cis*-Diols der hot<sup>P</sup>=Tap-Derivate als schwierig und ist nur durch Entfernung des entstehenden Acetons und der damit einhergehenden Verschiebung des Gleichgewichts, mit guten Ausbeuten durchführbar.



**Abbildung 26:** A) Kristallstruktur von **F6**. Daneben sind die ausgelesenen  $\Phi_{C,C}$ -Winkel der beiden Ringe gezeigt. Weiterhin sind schematische Darstellung der *Skew*-Konformation des sechsgliedrigen Ringes und der *twisted C2-exo-C3-endo* Konformation des Thiaprolinrings dargestellt. B) Kristallstruktur des all-*cis*- $\delta$ -Valerolactams **18**. Daneben sind die  $\Phi_{C,C}$ -Winkel der bicyklischen Verbindung abgebildet. Zusätzlich sind schematische Darstellungen der Halbwannekonformation des  $\delta$ -Lactams und der *S-exo* Konformation des fünfgliedrigen Ringes gezeigt.

Neben dem  $\delta$ -Valerolactamring wurde ebenfalls die Konformation des Thiaprolinrings analysiert. Die  $^3J_{H2,H3}$ -Kopplungskonstanten der hot=Tap-Derivate und der entsprechenden Hot=Tap-Verbindungen zeigen sehr ähnliche Werte, was ähnliche konformationelle Eigenschaften in Lösung vermuten lässt (vgl. Tabelle 4 und Tabelle 9). Allerdings konnten sowohl für **F6** und **18** untereinander, als auch im Vergleich zu den Kristallstrukturen der Hot=Tap-Derivate **F1** und **10**, unterschiedliche Thiaprolinkonformationen gefunden werden. Im Fall von **F6** wurde eine *twisted C2-exo-C3-endo* und für **18** eine *S-exo* Konformation, nach Vergleich der  $\Phi_{C,C}$ -Winkeln mit der Literatur,<sup>[224,225]</sup> ermittelt (Abbildung 26). Erstere entspricht einer *twisted C<sup>β</sup>-exo-C<sup>α</sup>-endo*-Konformation für Prolin, die als verzerrte Variante der *C<sup>β</sup>-exo*-Konformation angesehen werden kann,<sup>[224]</sup> während die *S-exo*-Konformation der *C<sup>γ</sup>-exo* für Prolin, bzw. *S<sup>γ</sup>-exo*-Konformation für Thiaprolin entspricht.<sup>[221,230,231]</sup> Die



bereits erwähnten sehr ähnlichen  $^3J_{H2,H3}$ -Kopplungskonstanten der einzelnen Derivate spiegeln keine der ermittelten Thiaprolinkonformationen in den Kristallstrukturen wieder. Daher kann sowohl für die hot=Tap-, als auch für die Hot=Tap-Derivate von einem konformationell flexiblen fünfgliedrigen Ring in Lösung ausgegangen werden. Für eine konservierte *twisted* C2-*exo*-C3-*endo*-Konformation müssten die  $^3J_{H2,H3}$ -Kopplungskonstanten zumindest ähnliche Werte wie die der acetonidgeschützten Derivaten aufweisen, während bei der S-*exo*-Konformation aufgrund eines  $\Phi_{H,H}$ -Winkel von etwa  $-150^\circ$  eine sehr große  $^3J_{H2,H3}$ -Kopplungskonstante auftreten müsste.<sup>[221]</sup>

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Synthese eines all-*cis*- $\delta$ -Valerolactams mit einem Azid an C6 erfolgreich durchgeführt werden konnte. Eine detaillierte Strukturanalyse zeigte, dass sowohl der sechsgliedrige als auch der fünfgliedrige Ring der hot=Tap-Derivate in Lösung flexibel sind und zwischen mehreren Konformationen wechseln können. Über eine Verteilung der in den Kristallstrukturen gefundenen Konformationen im Lösungsgleichgewicht lässt sich anhand der vorliegenden Daten allerdings keine Aussage treffen. Weiterhin sind die in den Kristallstrukturen gefundenen Konformationen des  $\delta$ -Valerolactamrings selten und gehören nach mehreren Studien nicht zu den generellen energetisch günstigen Konformationen für sechsgliedrige Ringe mit einer partiellen Doppelbindung.<sup>[208,209]</sup> Somit scheinen die Konformationen des  $\delta$ -Valerolactams von **F6** und **18** ein Resultat der all-*cis*-Substitution dieses Ringes zu sein.

#### 3.1.4. Qualitative Untersuchungen zur Boronsäureesterbildung der hot=Tap-Derivate

Wie für die Hot=Tap-Verbindungen beschrieben (siehe Kapitel 3.1.2), wurden auch die all-*cis*- $\delta$ -Valerolactame auf ihre Affinität gegenüber Boronsäuren in qualitativen NMR-Experimenten untersucht. Aus der Arbeit von Dr. Fischer war bereits bekannt, dass das Derivat **F6** einen quantitativen Umsatz zum entsprechenden Boronsäureester zeigt.<sup>[155]</sup> Für die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen **18** und **19** konnten ebenfalls quantitative Umsätze mit 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) mittels NMR-Spektroskopie bestimmt werden (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Mittels NMR-Spektroskopie berechnete Umsätze der hot=Tap-Derivate **F6**, **18** und **19** zum Boronsäureester bei der Reaktion mit 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

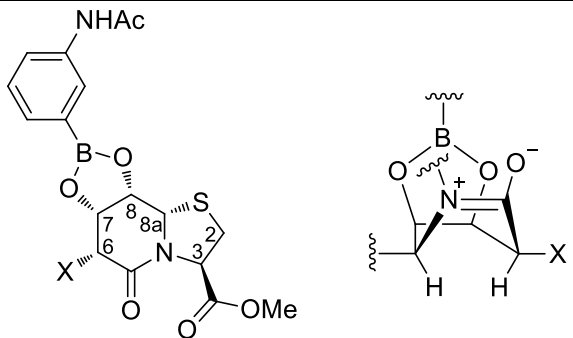
Reaction scheme: hot=Tap derivative + **F7** (1,0 Äq.) in DMSO-*d*<sub>6</sub>, RT → Boronate ester + 2 H<sub>2</sub>O

Eintrag	Derivat	X	Ester	Umsatz (%)	H <sub>2</sub> O (Äq.)
1	<b>18</b>	N <sub>3</sub>	<b>20</b>	≥95	12,9
2	<b>18</b>	N <sub>3</sub>	<b>20</b>	43 <sup>b</sup>	ca. 230
3	<b>19</b>	NH <sub>2</sub>	<b>21</b>	≥95	7,8
4 <sup>a</sup>	<b>F6</b>	OH	<b>F13</b>	≥95	3,6

<sup>a</sup>Das Experiment stammt aus der Arbeit von Dr. Fischer.<sup>[155]</sup> <sup>b</sup>Durch Zugabe von H<sub>2</sub>O zur Reaktionslösung von Eintrag 1 konnte eine Verschiebung des Gleichgewichts erreicht werden.

Ein erhöhter Anteil an H<sub>2</sub>O in der Reaktionslösung hat unter den genutzten Bedingungen einen negativen Einfluss auf den Umsatz der Reaktion zum Boronsäureester. Für die Reaktion von **18** zu **20** konnte bei einem Wassergehalt von etwa 230 Äq. ein Umsatz von 43% ermittelt werden (Tabelle 10, Eintrag 2). Dies bedeutet, dass bei einem um den Faktor 100 höheren Wassergehalt Verbindung **18** einen vergleichbar niedrigen Umsatz wie das Epimer **F3** (siehe Tabelle 5, Eintrag 3) zeigt. Dies demonstriert recht anschaulich die sehr viel höhere Affinität der hot=Tap-Verbindungen gegenüber Boronsäuren. Das auch bei diesen Boronsäureestern die Wannenkonformation eingenommen wird, wurde durch Vergleich der <sup>3</sup>J<sub>H,H'</sub>-Kopplungskonstanten des sechsgliedrigen Rings mit den Werten der Hot=Tap-Boronsäureester aus dieser Arbeit und den Ergebnissen aus vorangegangenen Arbeiten bestätigt (vgl. Tabelle 6 und Tabelle 11).<sup>[155]</sup>

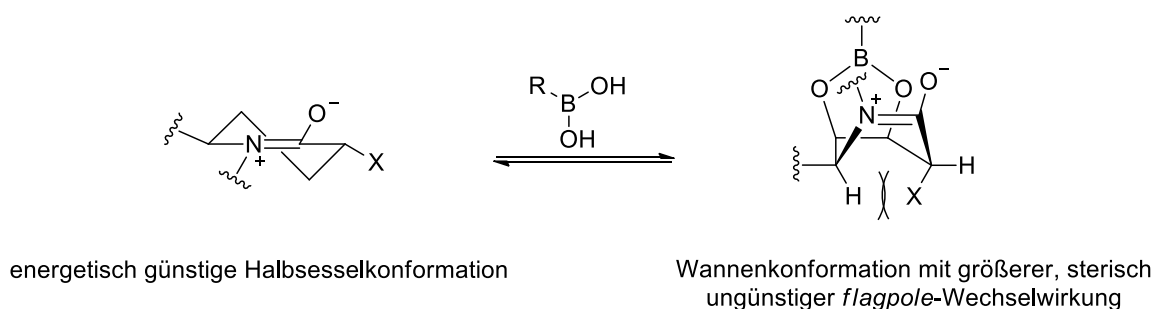
**Tabelle 11:**  $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten der hot=Tap-Boronsäureester **F13**, **20** und **21**.

						
Eintrag	Ester	X	$^3J_{H2,H3}$ (Hz)	$^3J_{H6,H7}$ (Hz)	$^3J_{H7,H8}$ (Hz)	$^3J_{H8,H8a}$ (Hz)
1	<b>20</b>	N <sub>3</sub>	6.4 <sup>h</sup> ; 0.8 <sup>t</sup>	3.8	8.1	2.1
2	<b>21</b>	NH <sub>2</sub>	5.9 <sup>h</sup> ; 1.1 <sup>t</sup>	3.6	8.1	1.8
3 <sup>a</sup>	<b>F13</b>	OH	6.3 <sup>h</sup> ; 1.2 <sup>t</sup>	3.8	8.2	2.2

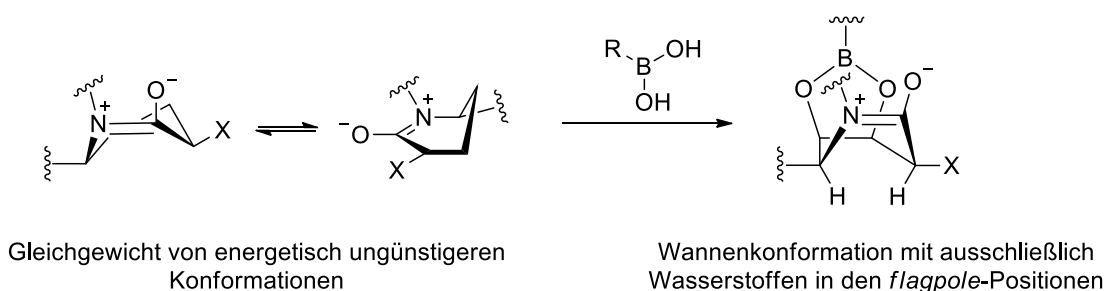
<sup>a</sup>Das Derivat stammt aus der Arbeit von Dr. Fischer.<sup>[155]</sup>

Der Grund für die wesentlich größere Affinität der hot=Tap-Verbindungen gegenüber Boronsäuren im Vergleich zu den Hot=Tap-Derivaten findet sich in den unterschiedlichen Konformationen des sechsgliedrigen Ringes. Zusammenfassend bedeutet dies, dass der sechsgliedrige Ring der Hot=Tap-Verbindungen während der Reaktion mit Boronsäuren von der energetisch günstigen Halbsesselkonformation in die prinzipiell ebenfalls energetisch günstige Wannenkonformation wechselt. Bei diesem Wechsel kommt es aber aufgrund der Position des C6-Substituenten zu höheren, sterisch ungünstigen *flagpole*-Wechselwirkungen. Aus diesem Grund ist für die Hot=Tap-Derivate kein vollständiger Umsatz mittels NMR-Spektroskopie zu beobachten. Die Strukturen der hot=Tap-Derivate, welche nach Kristallstrukturanalyse die *Skew*- und die Halbwannenkonformation sind, sollten im qualitativen Vergleich zur Halbsesselkonformation der Hot=Tap-Verbindungen energetisch ungünstiger sein. Die hot=Tap-Boronsäureester nehmen ebenfalls die Wannenkonformation ein. Diese ist bei den hot=Tap-Derivaten jedoch energetisch günstiger, da sich der C6-Substituent in der *bowsprit*-Position befindet und sich somit lediglich die Wasserstoffe in den *flagpole*-Positionen befinden. Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 27 grafisch dargestellt.

### 6S-Konfiguration: Hot=Tap-Derivate



### 6R-Konfiguration: hot=Tap-Derivate

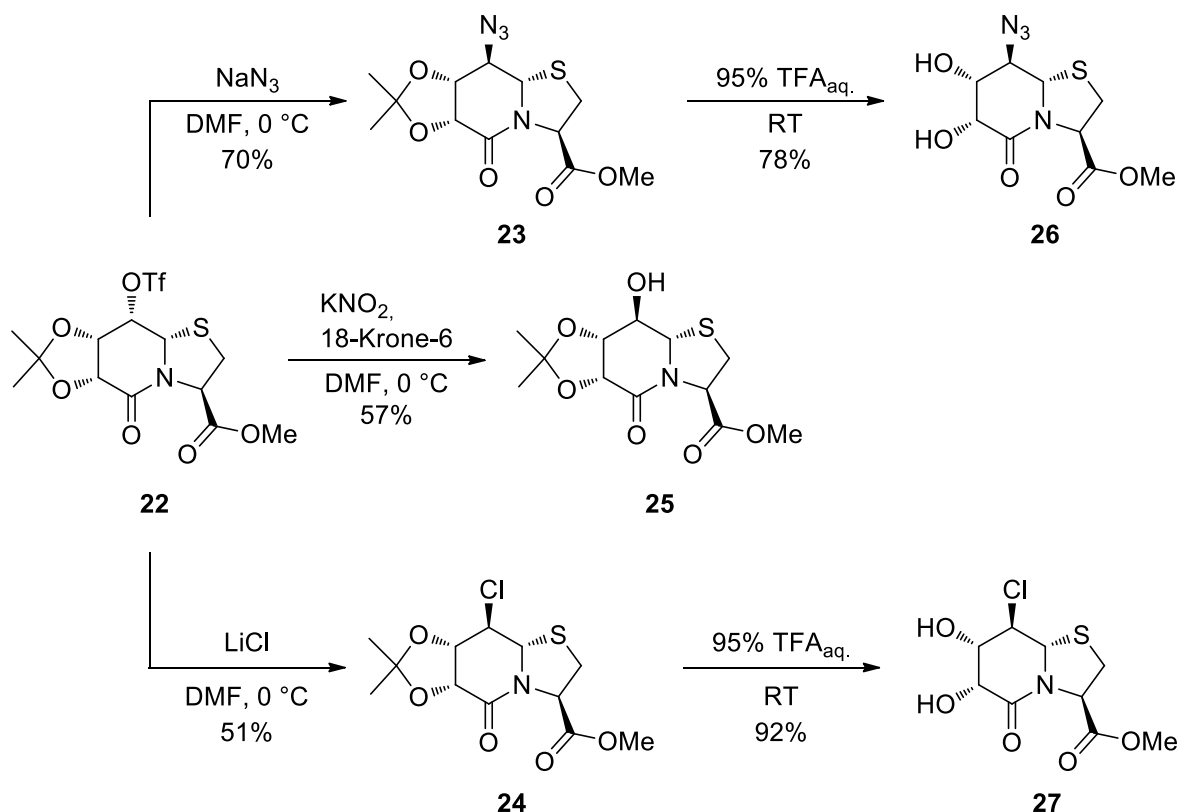


**Abbildung 27:** Zusammenhänge zwischen den gefundenen Konformationen der untersuchten  $\delta$ -Valerolactame und den entsprechenden Boronsäureestern. **Oben:** Schematische Darstellung der energetisch günstigeren  $^8H_7$ -Konformation der Hot=Tap-Derivate, die bei der Boronsäureveresterung zu einer  $B_{6,8a}$ -Konformation mit einer sterisch ungünstigen *flagpole*-Interaktion wechselt. **Unten:** Schematische Darstellung des konformationellen Gleichgewichts der in Kristallstrukturen gefundenen S- und HB-Konformationen, welche beide als energetisch ungünstig betrachtet werden können. Bei der Veresterung mit einer Boronsäure kommt es ebenfalls zu einem Wechsel zur  $B_{6,8a}$ -Konformation, bei der sich jedoch ausschließlich Wasserstoffe in den *flagpole*-Position befinden.

### 3.1.5. Synthese, Strukturanalyse und Boronsäureveresterung von C8-modifizierten Thiazolidinlactamen

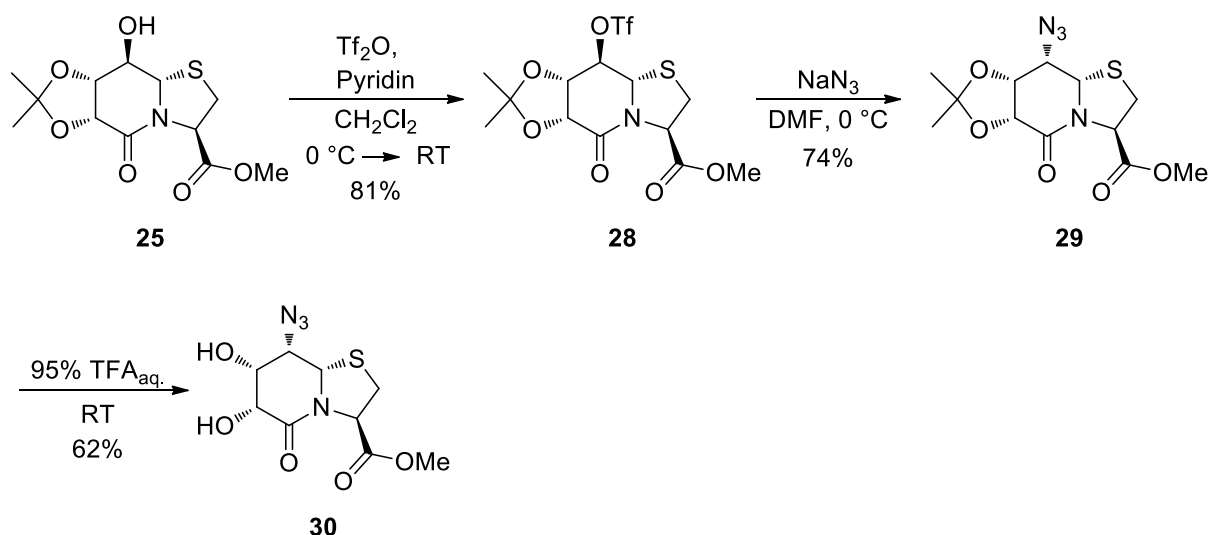
Die Reaktion von **F6** mit 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) zum Boronsäureester **F13** veranschaulicht sehr gut, dass die untersuchten Thiazolidinlactame fünfgliedrige Ringe bevorzugt über C7 und C8 anstatt über C6 und C7 bilden. Nichtsdestotrotz sollte die Reaktivität gegenüber Boronsäuren von Derivaten, die über C6 und C7 den entsprechenden fünfgliedrigen Ring bilden, untersucht werden. Hierzu wurden, ausgehend von dem aus früheren Arbeiten bekannten Triflat **22**,<sup>[206]</sup> die Verbindungen **23** – **25** synthetisiert. Dabei wurde **22** in DMF gelöst und mit dem jeweils angegebenen Salz versetzt (Schema 18). Wie bereits bei der Synthese von **4** ausgehend von **1**, musste auch bei der Reaktion von **22** zu **25** 18-Krone-6 hinzugegeben werden. Nach Rühren über mindestens 16 h und

anschließender flashchromatographischer Aufreinigung konnten die gewünschten Produkte erhalten werden.



**Schema 18:** Synthese des acetonidgeschützten Derivats **25** sowie der beiden 6,7-*cis*-Diole **26** und **27** ausgehend vom Triflat **22**.

Die Verbindungen **23** und **24** wurden anschließend mit 95%  $\text{TFA}_{\text{aq}}$  versetzt, um die 6,7-*cis*-Diole **26** und **27** darzustellen (Schema 18). Das Hydroxylderivat **25** hingegen wurde zunächst mit  $\text{Tf}_2\text{O}$  zu **28** umgesetzt, ehe unter Inversion des Stereozentrums an C8 mit  $\text{NaN}_3$  in DMF die Verbindung **29** synthetisiert wurde. Abschließend wurde, wie bereits für **26** und **27** beschrieben, die Acetonidgruppe entfernt, um **30** zu erhalten (Schema 19).



**Schema 19:** Synthese der Verbindung **30** ausgehend von **25** über eine Aktivierung mittels  $\text{Ti}_2\text{O}$  mit anschließender Inversion des Stereozentrums durch Reaktion mit  $\text{NaN}_3$  in DMF und abschließender Entfernung der Acetonidgruppe.

Der Vergleich der  $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten lässt eine einheitliche Konformation der 7,8-*trans*-Derivate in Lösung vermuten (Tabelle 12). Der Unterschied zwischen **26** und **27** in der  $^3J_{\text{H7,H8}}$ -Kopplungskonstante könnte demnach an dem unterschiedlichen C8-Substituenten liegen. Um dies jedoch mit Sicherheit sagen zu können, müssten weitere Derivate mit verschiedenen Resten an C8 synthetisiert werden. Die messbaren  $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von **30** sind den entsprechenden Werten der *hot=Tap*-Derivate sehr ähnlich. Dies ist deshalb nicht weiter überraschend, da **30**, wie **F6**, **18** und **19**, ebenfalls einen vollständig *cis*-substituierten  $\delta$ -Valerolactamring aufweist. Aus diesem Grund kann auch für die Azidverbindung **30** ein konformationelles Gleichgewicht in Lösung angenommen werden.

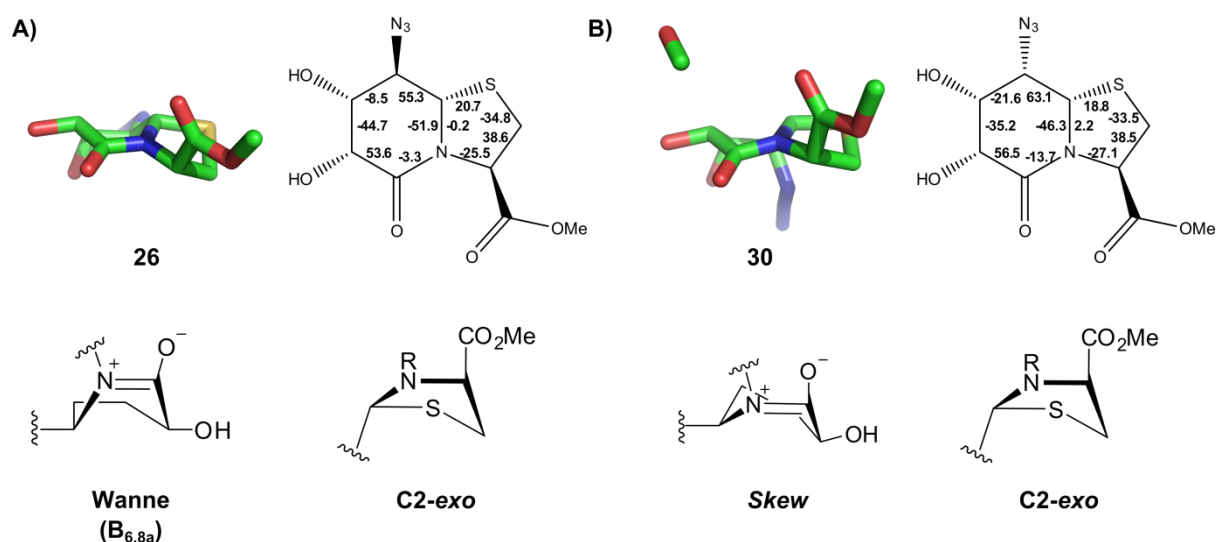
**Tabelle 12:**  $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten der synthetisierten C8-modifizierten bicyklischen Thiazolidinlactame.

Eintrag	Derivat	$^3J_{\text{H2,H3}}$ (Hz)	$^3J_{\text{H6,H7}}$ (Hz)	$^3J_{\text{H7,H8}}$ (Hz)	$^3J_{\text{H8,H8a}}$ (Hz)
1	<b>26</b>	3.4 <sup>h</sup> ; 7.4 <sup>t</sup>	4.3	6.9	9.5
2	<b>27</b>	2.4 <sup>h</sup> ; 7.1 <sup>t</sup>	m <sup>a</sup>	4.8	9.4
3	<b>30</b>	3.8 <sup>h</sup> ; 7.1 <sup>t</sup>	5.4	m <sup>a</sup>	3.4

<sup>a</sup>Aufgrund von Signalüberlagerungen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnte keine genaue Kopplungskonstante ermittelt werden, weshalb die Bezeichnung Multiplett (m) gewählt wurde. <sup>h</sup>hochfeldverschoben; <sup>t</sup>tieffeldverschoben

Im Rahmen dieser Arbeit ist es weiterhin gelungen die beiden Epimere **26** (CCDC: 1004379) und **30** (CCDC: 1004643) mit der Diffusionskristallisation (*vapour-diffusion method*) aus Methanol und Pentan zu kristallisieren. Die gelösten Strukturen sind in

Abbildung 28 dargestellt. Wie bereits nach Analyse der Kopplungskonstanten vermutet, sollte sich **30** strukturell wie die hot=Tap-Derivate verhalten. In der Kristallstruktur konnten für den  $\delta$ -Valerolactamring eine *Skew* und für den Thiaprolinring eine C2-*exo* Konformation gefunden werden. Dies entspricht exakt den Strukturen, die auch in der Kristallstruktur der hot=Tap-Verbindung **F6** ermittelt wurden und zeigt deutlich das strukturell gleiche Verhalten von **30** und den hot=Tap-Derivaten in Lösung. In der Kristallstruktur von **26** nimmt der  $\delta$ -Valerolactamring eine B<sub>6,8a</sub> und der Thiaprolinring eine C2-*exo* Konformation ein. Im Gegensatz zu den Hot=Tap- und hot=Tap-Verbindungen scheint bei den 7,8-*trans* Derivaten der Thiaprolinring in Lösung nicht im gleichen Maße flexibel zu sein, da die  $^3J_{H2,H3}$ -Kopplungskonstanten dieser Verbindungsklassen die  $\Phi_{H,H}$ -Winkel der C2-*exo*-Konformation besser widerspiegeln. Es kann jedoch nicht von einer konservierten Struktur des fünfgliedrigen Ringes für die 7,8-*trans*-Derivate ausgegangen werden, da in diesem Falle die erhaltenen  $^3J_{H2,H3}$ -Kopplungskonstanten denen der Hot<sup>p</sup>=Tap- und hot<sup>p</sup>=Tap-Derivate noch ähnlicher sein sollten, sodass eine gewisse Flexibilität des Thiaprolinrings angenommen wird. Die  $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten des  $\delta$ -Valerolactamrings von **26** lassen sich gut mit den dazugehörigen  $\Phi_{H,H}$ -Winkeln in Einklang bringen. Demnach passt die  $^3J_{H8,H8a}$ -Kopplungskonstante von 9.5 Hz sehr gut zu dem entsprechenden Winkel von 177°, der auf die *trans*-Stellung von H8 zu H8a zurückzuführen ist. Ähnliches gilt für die Kopplungskonstanten  $^3J_{H6,H7} = 4.3$  Hz und  $^3J_{H7,H8} = 6.9$  Hz und den dazugehörigen Winkeln von -48° und -129°.



**Abbildung 28:** Kristallstruktur von **26** und **30**. A) Kristallstruktur von **26**, die  $\Phi_{C,C}$ -Winkel der beiden Zyklen und den daraus resultierenden Konformationen des sechs- und fünfgliedrigen Ringes. B) Kristallstruktur von **30**, die  $\Phi_{C,C}$ -Winkel der bicyklischen Verbindung und die daraus resultierenden Konformationen des  $\delta$ -Valerolactam- und Thiaprolinrings.

In gleicher Vorgehensweise wie bereits für die Hot=Tap- und hot=Tap-Derivate beschrieben, wurden die synthetisierten C8-modifizierten Thiazolidinlactame **26**, **27** und **30** auf ihre Affinität gegenüber Boronsäuren getestet. Dazu wurden wieder qualitative NMR-Experimente durch Umsetzung mit 1,0 Äq. 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) durchgeführt. Die berechneten Umsätze zu den entsprechenden Boronsäureester und die in der Reaktionslösung enthaltene Menge  $H_2O$  sind in Tabelle 13 aufgeführt.

**Tabelle 13:** Mittels NMR-Spektroskopie berechnete Umsätze der C8-modifizierten Thiazolidinlactame **26**, **27** und **30** zum Boronsäureester bei der Reaktion mit 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) in  $DMSO-d_6$ .

Eintrag	Derivat	X	Ester	Umsatz (%)	$H_2O$ (Äq.)
1	<b>26</b>	$\text{—N}_3$	<b>31</b>	66	2,7
2	<b>27</b>	$\text{—Cl}$	<b>32</b>	69	2,9
3	<b>30</b>	$\cdots\text{N}_3$	<b>33</b>	91	4,9

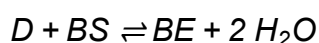


Für keines der synthetisierten Derivate konnte ein quantitativer Umsatz beobachtet werden, auch wenn Verbindung **30** mit 91% eine deutlich höhere Affinität gegenüber Boronsäuren aufweist, als die 7,8-*trans*-Derivate. Da diese Verbindungsklasse allerdings keine Vorteile gegenüber den *hot=Tap*-Derivaten hat, wurde sie im weiteren Verlauf nicht weiter genutzt.

### **3.1.6. Semiquantitativer Vergleich der Affinität der synthetisierten Thiazolidinlactame gegenüber Boronsäuren**

Die bisher durchgeführten Untersuchungen zur Affinität der einzelnen Verbindungsklassen gegenüber Boronsäuren (Kapitel 3.1.2, 3.1.4 und 3.1.5) waren rein qualitativ und lassen daher keinen genaueren Vergleich zweier Diole oder zweier Verbindungsklassen zu. Dies liegt unter anderem daran, dass der genaue Einfluss des sich in der Reaktionslösung befindlichen Wassers nicht bekannt ist. Weiterhin können unspezifische und unbestimmbare Nebeneffekte die Umsetzung zweier Diole unterschiedlich beeinflussen, sofern die entsprechenden Ursachen in den zwei unterschiedlichen Reaktionslösungen der qualitativen Experimente nicht identisch sind. Aus diesem Grund sollten für einen besseren Vergleich die Bedingungen für die zwei betreffenden Derivate absolut identisch sein. Dazu bieten sich Konkurrenzexperimente an, da in einem Reaktionsgefäß die Boronsäureveresterung von zwei Diolen beobachtet werden kann. Weiterhin ist der Anteil an H<sub>2</sub>O für beide Reaktionen gleich und wirkt sich dementsprechend auch identisch aus. Zur Durchführung dieser Experimente wurde jeweils ein Äq. der zu vergleichenden Verbindungen in 500 µL DMSO-*d*<sub>6</sub> gelöst. Anschließend wurde 1,0 Äq. 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**) hinzugegeben. Dementsprechend lag für jedes Konkurrenzexperiment ein Verhältnis der Komponenten Diol 1 / Diol 2 / Boronsäure von 1:1:1 vor. Mittels NMR-Spektroskopie konnte im Anschluss bestimmt werden, welches Verhältnis zwischen den zwei Boronsäureestern und freien Diolen im direkten Vergleich und auch untereinander vorlag. So konnte ermittelt werden, welches der beiden Diole eine höhere Affinität gegenüber Boronsäuren aufweist. Weiterhin konnte ebenfalls das eingesetzte Verhältnis der drei Verbindungen überprüft werden. Für eine semiquantitative Auswertung der erhaltenen Ergebnisse wurde jedes Konkurrenzexperiment bei drei verschiedenen Konzentrationen in

Analogie zu Arbeiten von Ivo Leito und Mitarbeitern durchgeführt.<sup>[232–235]</sup> Die Reaktion eines Diols (D) mit einer Boronsäure (BS) zum entsprechenden Boronsäureester (BE) kann mit Gleichung 2 beschrieben werden. Da in diesem Fall die Reaktionen in DMSO-*d*<sub>6</sub> durchgeführt wurden, kann das sich bereits in der Reaktionslösung befindliche und das bei der Reaktion freiwerdende Wasser nicht vernachlässigt werden. Solch eine Vereinfachung wäre nur bei Reaktionen im wässrigen Milieu möglich. Es ergibt sich somit der nach Gleichung 3 gezeigte Zusammenhang zwischen der Gleichgewichtskonstante  $K_{\text{ass}}$  und den Aktivitäten der einzelnen Spezies, wobei das *a* für die Aktivität der jeweiligen Spezies steht.

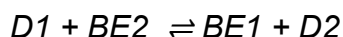


**Gleichung 2:** Gleichgewicht zwischen einem Diol (D) und dem entsprechenden Boronsäureester (BE) bei der Reaktion mit einer Boronsäure (BS).

$$K_{\text{ass}} = \frac{a_{\text{BE}} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}}^2}{a_{\text{D}} \cdot a_{\text{BS}}}$$

**Gleichung 3:** Berechnung der Gleichgewichtskonstante  $K_{\text{ass}}$  einer Boronsäureveresterung im organischen Lösungsmittel durch Verwendung der Aktivität (*a*) jeder involvierten Spezies.

Bei einem wie oben beschriebenen Konkurrenzexperiment ergibt sich ein Zusammenhang der einzelnen Spezies nach Gleichung 4. Wie dieser Gleichung weiterhin entnommen werden kann, muss das Wasser und die Boronsäure nicht weiter berücksichtigt werden, da sie sich aus dem Gleichgewicht rauskürzen.



**Gleichung 4:** Gleichgewicht eines Konkurrenzexperiments von zwei Diolen (D1 und D2) mit einer Boronsäure zu den entsprechenden Boronsäureestern (BE1 und BE2).

Daraus ergibt sich eine relative Bindungsaffinität  $\Delta \log K_{\text{ass}}$  der beiden Diolen gegenüber Boronsäuren nach Gleichung 5.

$$\begin{aligned}\Delta \log K_{\text{ass}} &= \log K_{\text{ass}}(\text{BE1}) - \log K_{\text{ass}}(\text{BE2}) \\ &= \log \frac{a_{\text{BE1}} \cdot a_{\text{D2}}}{a_{\text{D1}} \cdot a_{\text{BE2}}}\end{aligned}$$

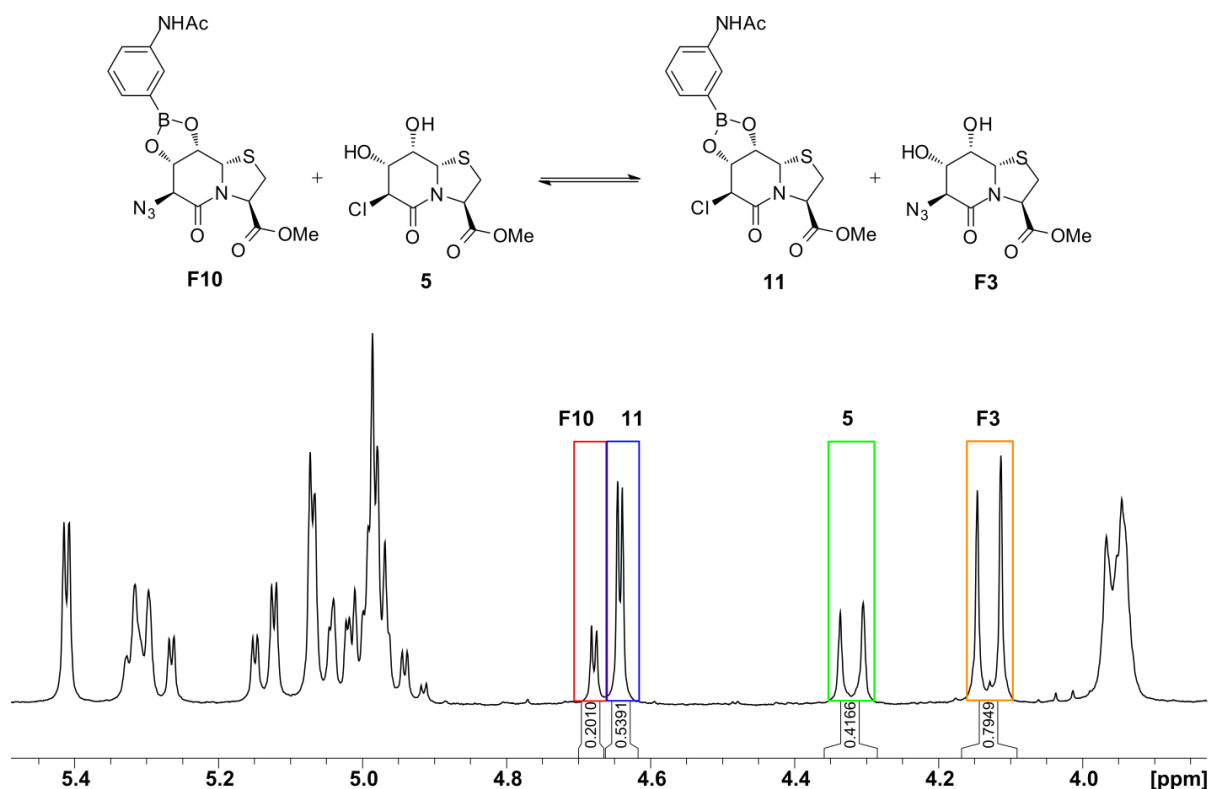
**Gleichung 5:** Berechnung der relativen Bindungsaffinität  $\Delta \log K_{\text{ass}}$  aus den  $\log K_{\text{ass}}$ -Werten der Reaktion zu BE1 und BE2.

Weiterhin kann angenommen werden, dass die Ursachen für mögliche Nebeneffekte, die die Aktivität der einzelnen Spezies mindern, auf beide Reaktionen dieselben Auswirkungen haben. Dies bedeutet, dass das Verhältnis der Aktivitätskoeffizienten von Diol und Boronsäureester für beide gleich ist, wodurch in Gleichung 5 die Aktivitäten durch die Gleichgewichtskonzentrationen ersetzt werden können (Gleichung 6).<sup>[234,235]</sup>

$$\Delta \log K_{\text{ass}} = \log \frac{[\text{BE1}] \cdot [\text{D2}]}{[\text{D1}] \cdot [\text{BE2}]}$$

**Gleichung 6:** Berechnung der relativen Bindungsaffinität  $\Delta \log K_{\text{ass}}$  aus den Konzentrationen der Dirole (D1 und D2) und den entsprechenden Boronsäureestern (BE1 und BE2).

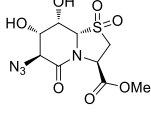
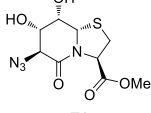
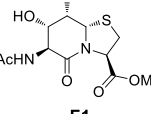
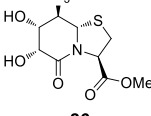
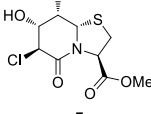
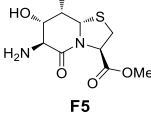
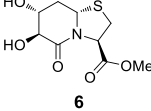
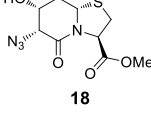
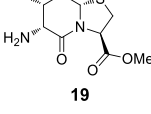
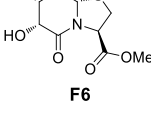
Die Konzentrationen konnten in den in dieser Arbeit durchgeführten Konkurrenzexperimenten aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren berechnet werden. Dazu wurden die Verhältnisse aller vier in Gleichung 6 aufgeführten Spezies über Integration von isolierten Signalen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bestimmt. Da die Ausgangskonzentration der eingesetzten Dirole bekannt war, konnten die Gleichgewichtskonzentrationen berechnet werden. In Abbildung 29 ist das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Konkurrenzexperimentes (20 mM) von **F3** und **5** gezeigt. Die für die Berechnung genutzten Signale sind farblich markiert.



**Abbildung 29:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz, 300 K,  $\text{DMSO}-d_6$ ) des Konkurrenzexperiments (20 mM) der beiden Hot=Tap-Diole **F3** und **5** mit 3-(Acetylamino)phenylboronsäure (**F7**). Die zur Berechnung der Verhältnisse der einzelnen Spezies verwendeten Signale sind farblich markiert.

Jedes Konkurrenzexperiment wurde bei drei unterschiedlichen Konzentrationen der eingesetzten Substanzen durchgeführt. Aus den erhaltenen Ergebnissen wurden anschließend der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Für die Bestimmung des  $\Delta\log K_{\text{ass}}$ -Wertes ist es allerdings erforderlich, dass für alle vier Spezies, beide Diole und beide Boronsäureester, eindeutig integrierbare Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum vorhanden sind. Dies bedeutet, dass der Affinitätsunterschied der zu testenden Diole nicht zu groß sein darf und beide Edukte einen messbaren Umsatz zum jeweiligen Boronsäureester zeigen. In Tabelle 14 sind die berechneten  $\Delta\log K_{\text{ass}}$ -Werte mit Standardabweichung (SD) gezeigt.

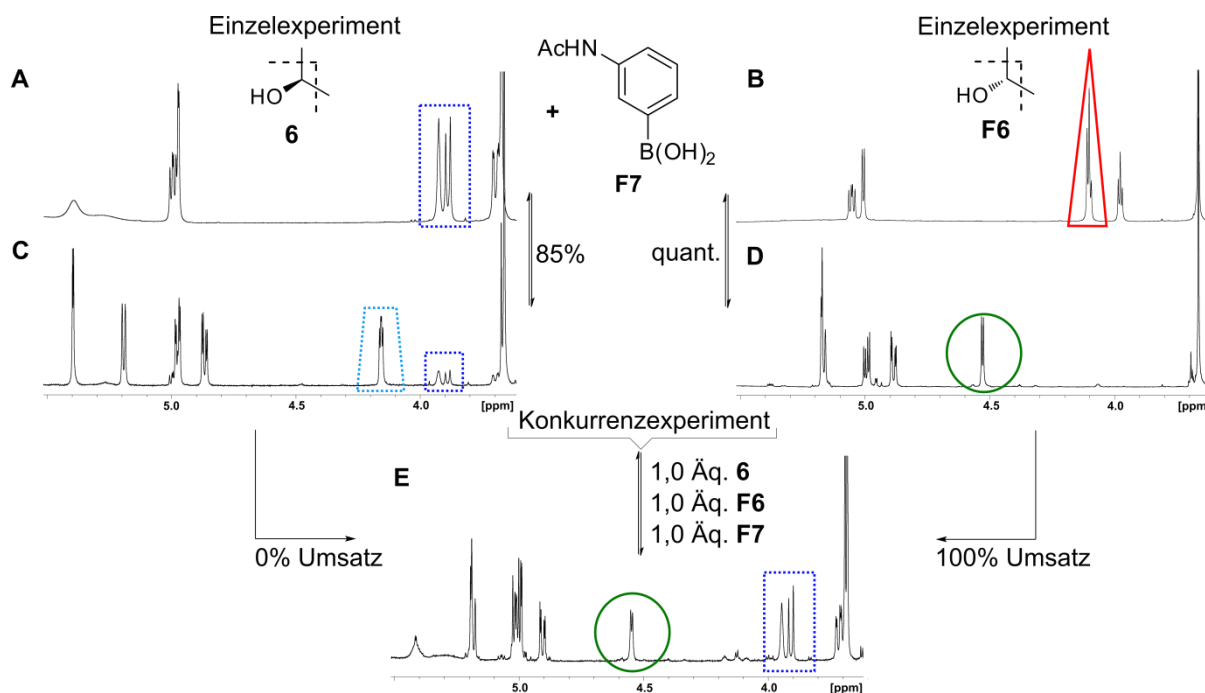
**Tabelle 14:** Berechnete  $\Delta\log K_{\text{ass}}$ -Werte aus Konkurrenzexperimenten von zwei Diolen mit der Boronsäure **F7**.

Diol	$\Delta\log K_{\text{ass}} \pm \text{SD}^a$	
 <b>10</b>	$0,172 \pm 0,010$	$0,935 \pm 0,019$
 <b>F3</b>		
 <b>F1</b>	$0,133 \pm 0,010$	$0,710 \pm 0,007$
 <b>26</b>	$0,583 \pm 0,007$	
 <b>5</b>	$0,800 \pm 0,020$	$0,839 \pm 0,018$
 <b>F5</b>		
 <b>6</b>	$0,388 \pm 0,019$	$0,312 \pm 0,008$
 <b>18</b>		
 <b>19</b>	$0,248 \pm 0,063$	$0,312 \pm 0,008$
 <b>F6</b>		

Steigende Affinität gegenüber Boronsäuren

<sup>a</sup>Die Werte wurden aus Experimenten bei drei verschiedenen Konzentrationen (10 – 30 mM) berechnet.

Das Diol, welches den höheren Umsatz zum Boronsäureester zeigt und damit die höhere Affinität gegenüber Boronsäuren aufweist, ist in Gleichung 6 D1 und das andere Diol D2. Daraus folgt, dass je weiter das Gleichgewicht auf der Seite von BE1 und D2 liegt, desto größer ist der  $\Delta\log K_{\text{ass}}$ -Wert und somit der Affinitätsunterschied der beiden Diole. Die berechneten relativen Bindungsaffinitäten spiegeln die qualitativen Experimente sehr gut wieder. So erwies sich auch in den Konkurrenzexperimenten **F1** als reaktiver im Vergleich zu **F3**. Weiterhin zeigen die  $\Delta\log K_{\text{ass}}$ -Werte, dass eine Oxidation des Schwefels sogar einen nachteiligen Einfluss auf die Affinität der Verbindung gegenüber Boronsäuren hat (Tabelle 14). Genauso zeigte sich, dass die Hydroxylverbindung **6**, gefolgt von **F5**, die höchste Reaktivität der Hot=Tap-Derivate aufweist. Der gleiche Trend wurde für die getesteten hot=Tap-Verbindungen bestimmt. Es ist allerdings erkennbar, dass die  $\Delta\log K_{\text{ass}}$ -Werte der hot=Tap-Derivate kleiner sind als die Werte der entsprechenden Hot=Tap-Derivate. Ein möglicher Grund könnte der bereits erwähnte sterische Effekt sein, da sich bei den Hot=Tap-Boronsäureestern der C6-Substituent in der *flagpole*-Position der Wannenkonformation befindet. Dies könnte zu größeren Affinitätsunterschieden innerhalb der Hot=Tap-Verbindungsklasse, im Vergleich zu den hot=Tap-Derivaten, führen. Aufgrund der sehr ähnlichen Ergebnisse bei den qualitativen Experimenten wurden die Verbindungen **F2**, **9** und **27** für die Konkurrenzexperimente nicht berücksichtigt. Das Derivat **F4** wurde aufgrund seiner geringen Reaktivität nicht verwendet. Es war allerdings nicht möglich unter den genutzten Bedingungen einen  $\Delta\log K_{\text{ass}}$ -Wert der beiden Epimere **6** und **F6** zu bestimmen. In diesem Konkurrenzexperiment konnte ein quantitativer Umsatz zum Boronsäureester **F13**, allerdings keine Reaktion von Triol **6** beobachtet werden (Abbildung 30). Dementsprechend werden die Kriterien zur Berechnung einer relativen Bindungsaffinität, wonach alle vier Spezies im Gleichgewicht vorliegen müssen, nicht erfüllt. Dies zeigt eindrucksvoll, dass die hot=Tap-Derivate eine erheblich höhere Affinität gegenüber Boronsäuren besitzen als ihre Epimere, was nach den qualitativen Experimenten bereits vermutet wurde.



**Abbildung 30:** Konkurrenzexperiment der Triole **6** und **F6** mit der Boronsäure **F7**. Die für die Bestimmung der Umsätze genutzten Signale sind farblich markiert. A) <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von **6**. B) <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von **F6**. C) <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>) der Reaktion von **6** zum Boronsäureester **12**. Anhand der markierten Signale konnte ein Umsatz von 85% bestimmt werden. D) <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>) der Reaktion von **F6** und Boronsäure **F7**. Anhand des grün markierten und wegen des Fehlens des rot markierten Signals konnte ein quantitativer Umsatz zum Boronsäureester **F13** ermittelt werden. E) <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>) des Konkurrenzexperiments der beiden Triole **6** und **F6** mit **F7**. Die markierten Signale zeigen eindeutig einen vollständigen Umsatz zu **F13**, während Verbindung **6** keine Reaktion eingegangen ist.

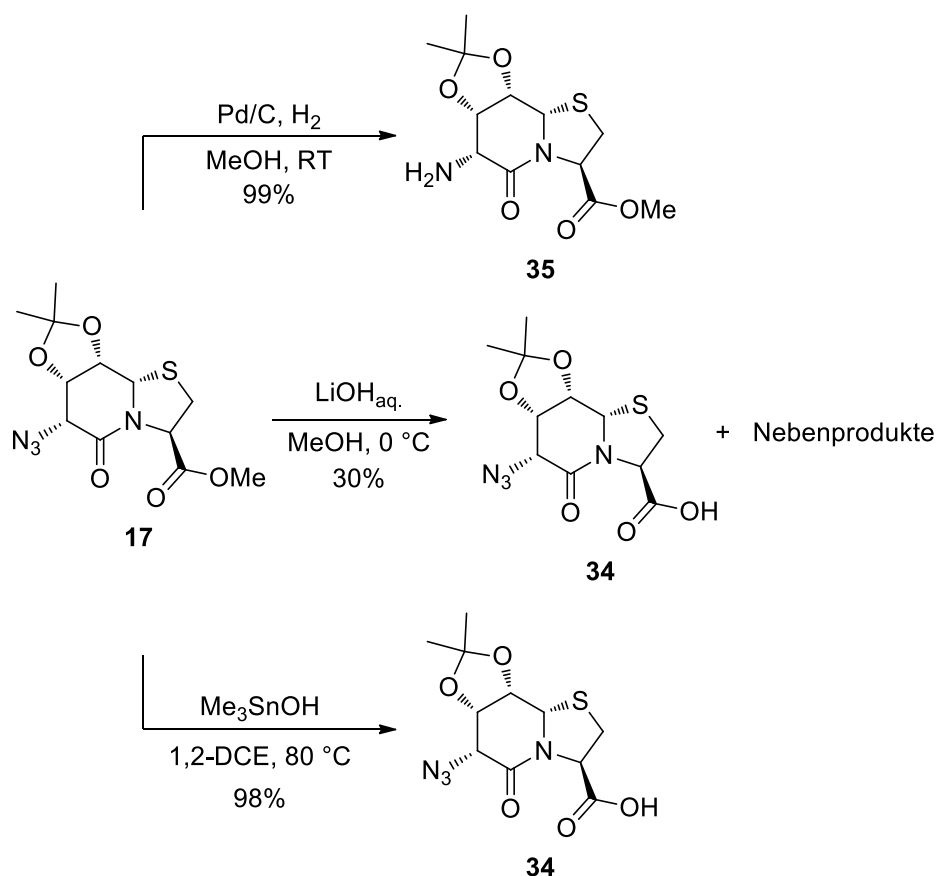
### 3.2. Synthese, Strukturanalyse und Boronsäureveresterung der hot=Tap-Oligomere

Nachdem die Untersuchungen über die Boronsäureveresterung der bizyklischen Thiazolidinlactame abgeschlossen und die Synthese eines über Amidbindungen oligomerisierbaren all-*cis*- $\delta$ -Valerolactams erfolgreich war, sollten, in Analogie zu den Oligomeren des Hot=Tap,<sup>[155,205]</sup> Homooligomere des hot=Tap-Bausteins **18** synthetisiert und mit boronsäuremodifizierten A $\beta$ -Peptiden umgesetzt werden. Die so dargestellten A $\beta$ -Miniamyloide sollten mittels NMR-Spektroskopie untersucht werden, um strukturelle Informationen über die boronsäureesterbasierenden A $\beta$ -Miniamyloide zu erhalten. Diese Informationen können dann helfen das Modellsystem zur Darstellung von Peptidoligomeren mit vorgegebenem Oligomerisierungsgrad von Ausschnitten aus aggregationsfreudigen Peptiden detaillierter zu analysieren und weiterzuentwickeln.

### 3.2.1. Synthese der hot=Tap-Oligomere

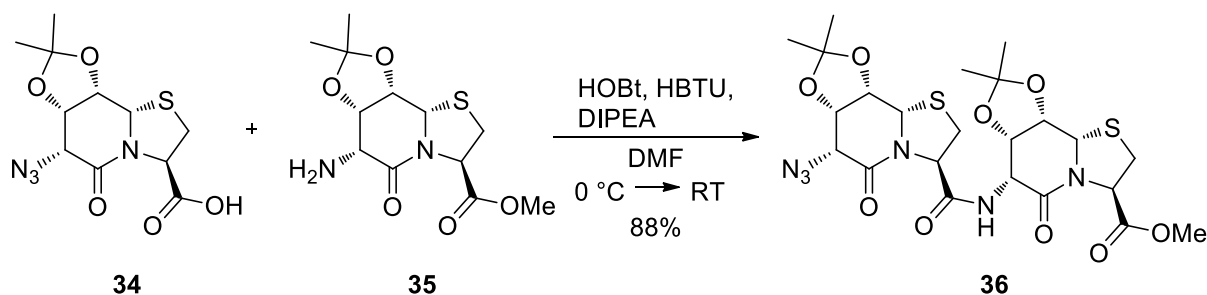
Wie bereits in Kapitel 3.1.3 beschrieben, erwies sich die Entfernung der Acetonidgruppe des hot=Tap-Derivats **17** mittels 95% TFA<sub>aq.</sub> als sehr schwierig. Dennoch wurde zunächst das acetonidgeschützte Dimer synthetisiert, um zu untersuchen, ob eine Entfernung dieser Gruppe an Oligomeren möglich ist. Dazu wurde auf der einen Seite **17** mit Pd/C unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre hydriert und auf der anderen Seite der Methylester von **17** mit 1 N LiOH<sub>aq.</sub> in Methanol verseift (Schema 20). Während die Hydrierung eine sehr gute Ausbeute lieferte, konnte die Verseifung auch bei 0 °C nicht ohne erhebliche Nebenreaktionen durchgeführt werden, so dass lediglich eine Ausbeute des gewünschten Produkts **34** von 30% erhalten wurde. Aus diesem Grund wurde eine Methylesterspaltung mit Trimethylzinnhydroxid in 1,2-Dichlorethan durchgeführt (Schema 20), die in der Literatur als sehr mild beschrieben wird. Beispielsweise ist es *Furlán et al.* gelungen Aminosäuren und Peptide mittels Verseifung eines Phenacylesters unter Verwendung von Me<sub>3</sub>SnOH von einem Polystyrolharz abzuspalten.<sup>[236]</sup> *Nicolaou* und Mitarbeiter konnten zeigen, dass eine Methylesterspaltung mit Me<sub>3</sub>SnOH in 1,2-Dichlorethan sogar in Anwesenheit von einer Fmoc-Schutzgruppe mit guten bis sehr guten Ausbeuten durchführbar ist und dass epimerisierungsanfällige Verbindungen ebenfalls beständig gegenüber Me<sub>3</sub>SnOH sind.<sup>[237]</sup> Bei der Synthese von **34** stellten sich diese Bedingungen ebenfalls als ausgezeichnet heraus. Es wurden keine Nebenreaktionen beobachtet und die erhaltene Ausbeute betrug 98%.





**Schema 20:** Synthese der Aminoverbindung **35** durch Hydrierung und der Carbonsäure **34** mittels Verseifung von **17** mit 1 N LiOH oder  $\text{Me}_3\text{SnOH}$ .

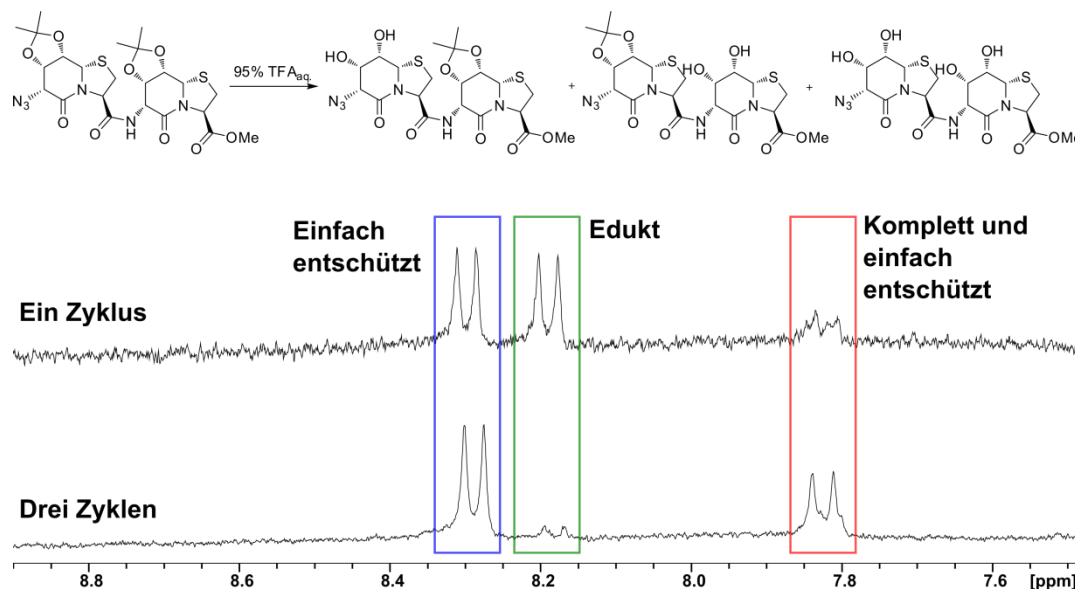
Zur weiteren Synthese des acetonidgeschützten Dimers wurde die Carbonsäure **34** mit dem Amin **35** mit Hilfe der Kupplungsreagenzien HOBt und HBTU in DMF gekuppelt. Nach flashchromatographischer Aufreinigung konnte das Dimer **36** mit einer Ausbeute von 88% erhalten werden (Schema 21).



**Schema 21:** Synthese des acetonidgeschützten hot=Tap-Dimers **36** aus den Monomeren **34** und **35** mittels Peptidkupplung durch HOBt und HBTU.

Im Anschluss wurde eine zyklische Entschützung der beiden *cis*-Dirole mit 95%  $\text{TFA}_{\text{aq.}}$  durchgeführt. Dabei konnten nach drei Zyklen zwar weniger als 10% des Edukts mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie festgestellt werden, allerdings machte der

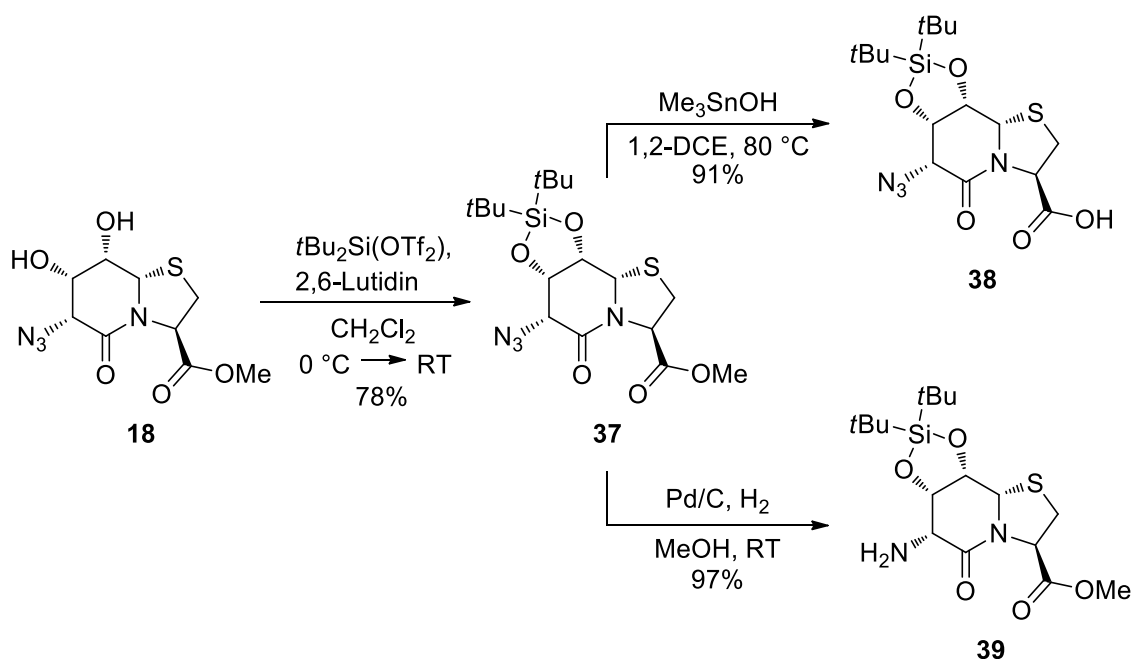
Hauptteil des Rohproduktes die beiden möglichen einfach entschützten Derivate aus (Abbildung 31). Aufgrund der Überlagerung des NH-Signals des komplett entschützten Dimers und eines der beiden nur einfach entschützten Derivate konnte keine quantitative Aussage über die exakten Verhältnisse der drei Verbindungen getroffen werden.



**Abbildung 31:** Ausschnitt aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-}d_6$ ) der mehrfachen Behandlung von **36** (grüner Kasten) mit 95%  $\text{TFA}_{\text{aq}}$ . Gezeigt sind die Spektren bei einem (oben) und drei Zyklen (unten). Die drei Produkte sind oberhalb der NMR-Spektren gezeigt und deren Signale sind blau, bzw. rot umrahmt.

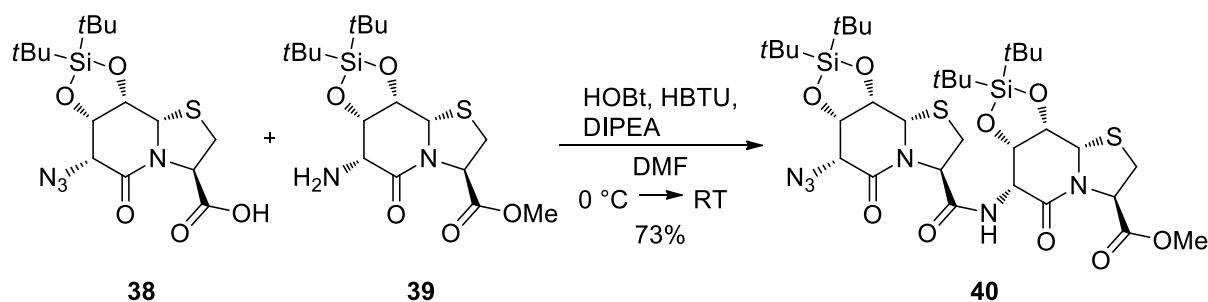
Zur Darstellung der hot=Tap-Oligomere mit freien *cis*-Diolen ist die Acetonidgruppe folglich nicht geeignet. Aus diesem Grund wurde eine andere Schutzgruppenstrategie für die *cis*-Diole verwendet. Die Wahl fiel dabei auf die Di-*tert*-butylsilylschutzgruppe. Diese Gruppe kann mit dem Reagenz  $t\text{Bu}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$  eingeführt werden, eignet sich prinzipiell für die Schützung von 1,2- und 1,3-Diolen und kann mittels HF leicht abgespalten werden.<sup>[238–240]</sup> Es finden sich allerdings auch Beispiele in denen ein 1,4-Diol mit dieser Gruppe geschützt wurde.<sup>[241,242]</sup>

Zur Darstellung des silylgeschützten Monomers **37** wurde **18** mit  $t\text{Bu}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt (Schema 22). Für die Synthese des entsprechenden Dimers wurde **37** hydriert, bzw. der Methylester mittels  $\text{Me}_3\text{SnOH}$  gespalten.



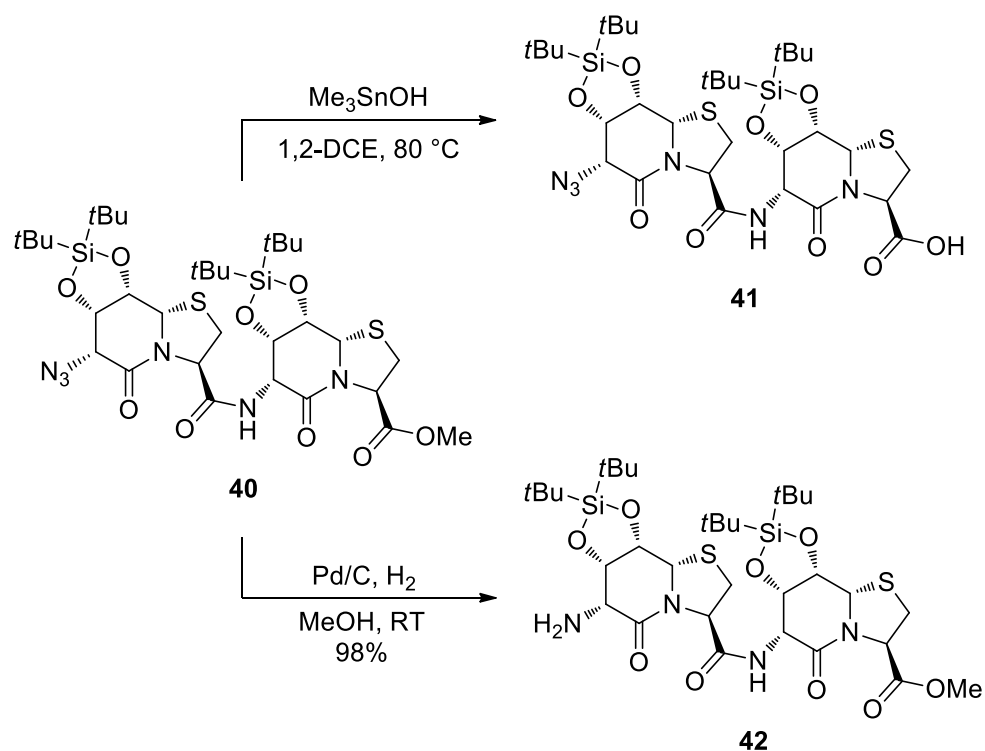
**Schema 22:** Synthese der hot<sup>P</sup>=Tap-Derivate **37** – **39** ausgehend von N<sub>3</sub>-hot=Tap-OMe (**18**).

In Analogie zur Synthese des acetonidgeschützten Dimers **36** wurden **38** und **39** unter Nutzung von HOBt und HBTU zum silylgeschützten Dimer **40** gekuppelt (Schema 23). Für die Synthese der längeren Oligomere wurde die Azidgruppe zum Amin hydriert, bzw. der Methylester gespalten (Schema 24).



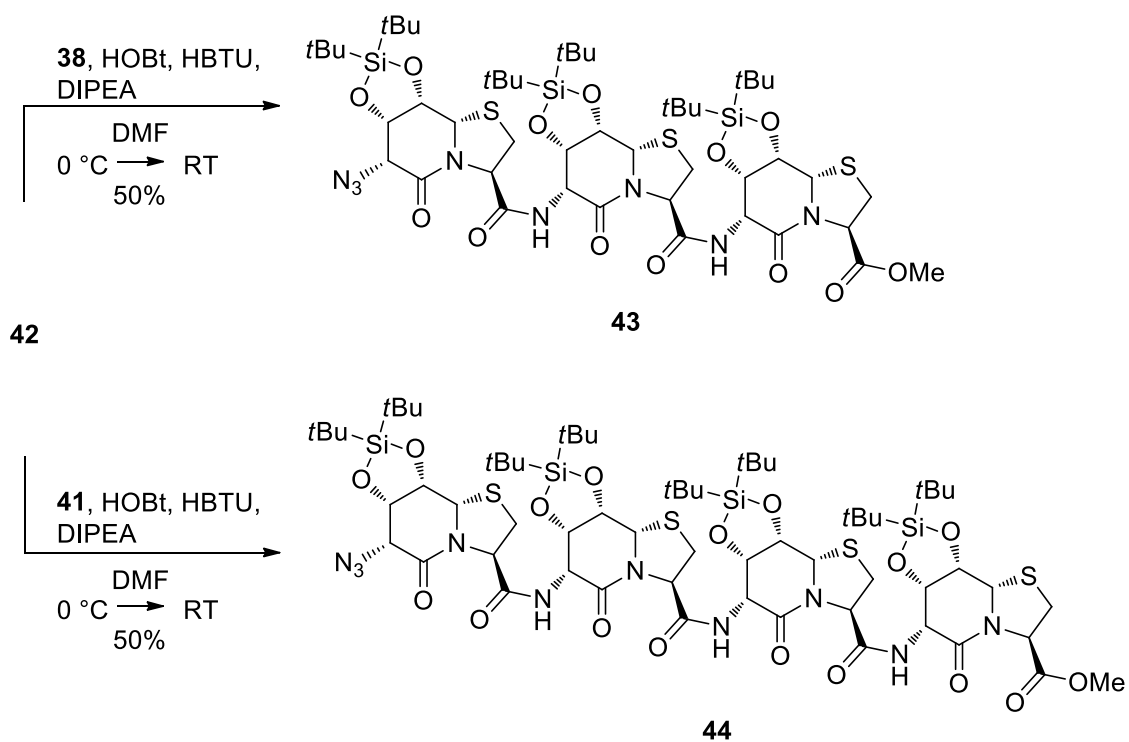
**Schema 23:** Synthese des silylgeschützten Dimers **40** durch Kupplung der Carbonsäure **38** mit der Aminoverbindung **39** mittels HOBt und HBTU.

Es bleibt jedoch zu erwähnen, dass bei der Synthese zu **41** die Zinnspezies nicht vollständig entfernt werden konnte, weshalb die Angabe einer exakten Ausbeute nicht möglich ist.



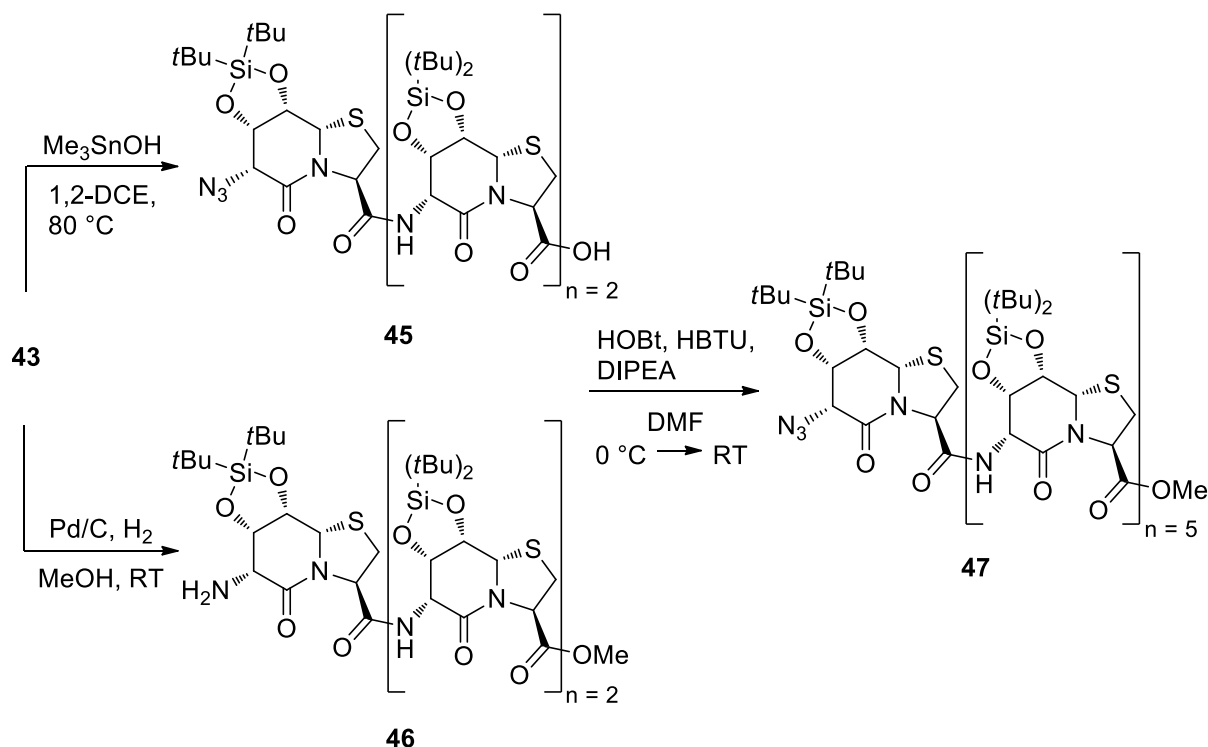
**Schema 24:** Synthese der Carbonsäure **41** und der Aminoverbindung **42**.

Für die Darstellung des Trimers **43** wurde anschließend die Carbonsäure **38** mit dem Dimer **42** unter Nutzung von HOBt und HBTU in DMF gekuppelt. Unter identischen Bedingungen wurde ebenfalls das silylgeschützte Tetramer **44** ausgehend von **41** und **42** synthetisiert (Schema 25). Beide Oligomere konnten nach flashchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 50% erhalten werden.



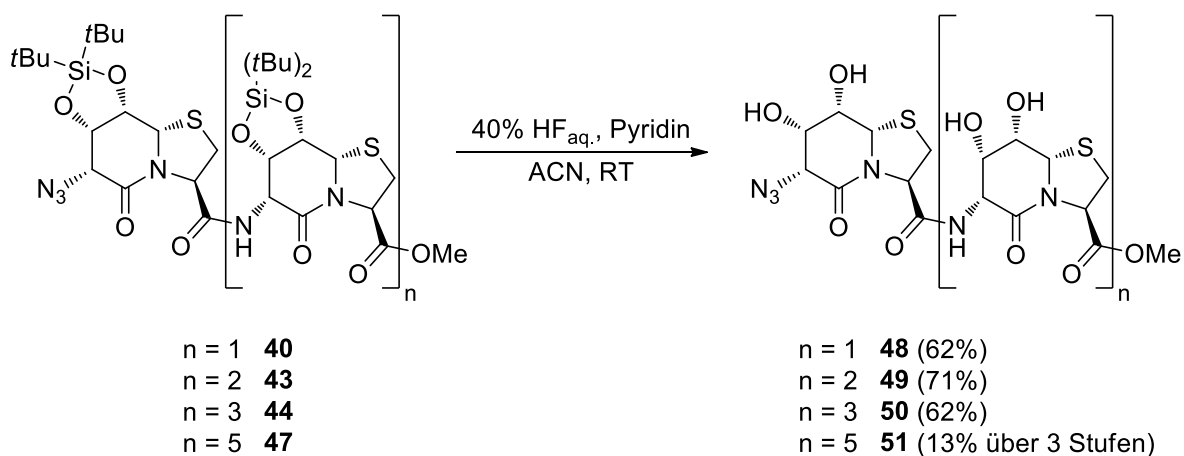
**Schema 25:** Synthese des silylgeschützten Trimers **43** und des Tetramers **44** ausgehend von der Aminoverbindung **42** durch Peptidkupplung mit HOBt und HBTU.

Für die Darstellung des silylgeschützten Hexamers wurde **43** unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre hydriert, bzw. der Methylester mit  $\text{Me}_3\text{SnOH}$  gespalten (Schema 26). Die anschließende Kupplung der Carbonsäure **45** mit der Aminoverbindung **46** führte zum gewünschten Hexamer **47**.



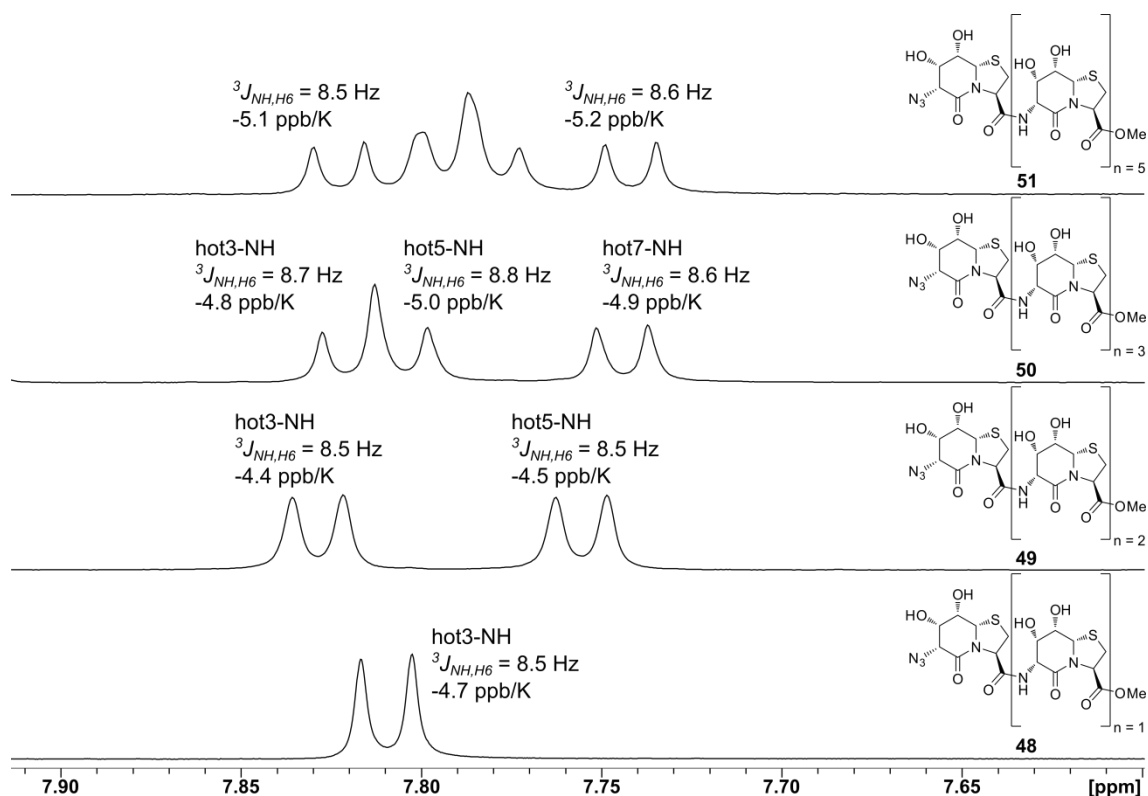
**Schema 26:** Synthese des silylgeschützten Hexamers **47** ausgehend vom Trimer **43** über die Carbonsäure **45** und die Aminoverbindung **46**.

Dieses konnte allerdings nicht mittels Flashchromatographie gereinigt werden, so dass das Rohprodukt zur Darstellung des entsprechenden Polyols verwendet wurde. Dafür wurde **47**, wie die gereinigten silylgeschützten hot=Tap-Oligomere **40**, **43** und **44**, in einem Eppendorf-Tube® in Acetonitril gelöst und mit 40%  $\text{HF}_{\text{aq}}$  sowie Pyridin versetzt (Schema 27). Die erhaltenen Rohprodukte wurden abschließend mittels RP-HPLC gereinigt, wodurch die Polyole **48** – **51** als weiße Pulver erhalten werden konnten.



**Schema 27:** Synthese der hot=Tap-Oligomere **48** – **51** ausgehend von ihren silylgeschützten Vorläufern.

Der Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Oligomere **48** – **51** zeigt deutlich eine schlechte Signaldispersion, die zwar für Homooligomere nicht unüblich ist, aber eine eindeutige Signalzuordnung nicht immer ermöglicht. Dennoch war es zumindest bis zum Tetramer **50** möglich die Amidsignale zuzuordnen sowie die  $^3J_{\text{NH},\text{H6}}$ -Kopplungskonstante und die Temperaturgradienten zu bestimmen (Abbildung 32). Für das Hexamer **51** konnte dies aufgrund von Signalüberlagerungen nicht für alle Amidprotonen durchgeführt werden, jedoch lassen die bestimmmbaren Werte ein identisches strukturelles Verhalten wie bei den kleineren Oligomere vermuten.



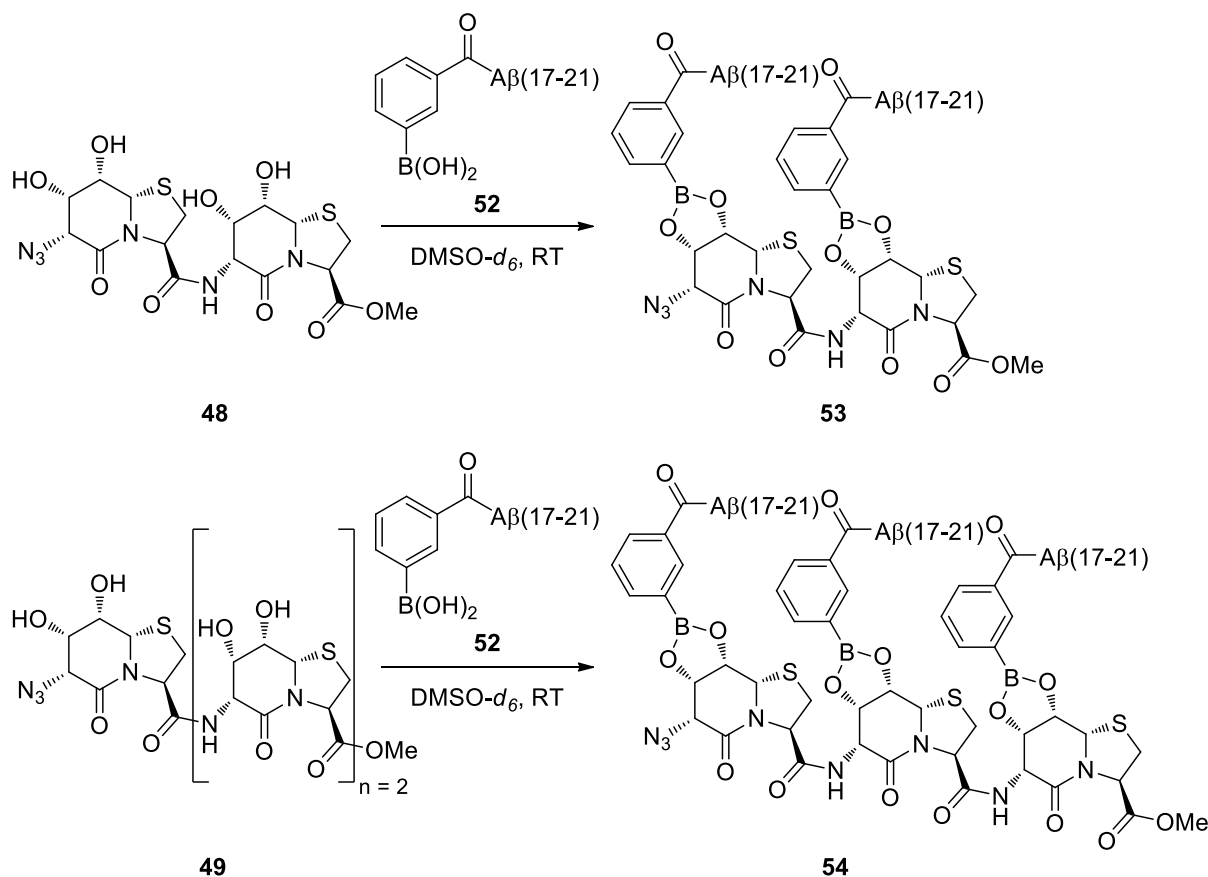
**Abbildung 32:** Ausschnitt aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (600 MHz, 300 K,  $\text{DMSO}-d_6$ ) der hot=Tap-Oligomere **48** – **51**. Gezeigt sind, sofern möglich, die Zuordnung der Amidprotonen sowie deren  $^3J_{\text{NH},\text{H6}}$ -Kopplungskonstante und Temperaturgradient.

Die  $^3J_{\text{NH},\text{H6}}$ -Kopplungskonstanten von  $\geq 8.5$  Hz deuten auf ein gestrecktes Peptidrückgrat zwischen den bzyklischen Bausteinen hin. Eine Stabilisierung durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen scheint allerdings aufgrund der Temperaturgradienten von etwa  $-5$  ppb/K nicht vorzuliegen. Weiterhin deuten messbare  $^3J_{\text{H},\text{H}}$ -Kopplungskonstanten auf die in Kapitel 3.1.3 beschriebene Flexibilität des  $\delta$ -Valerolactam- und des Thiaprolinrings der hot=Tap-Bausteine hin.

### 3.2.2. Boronsäureveresterung der hot=Tap-Homooligomere im Zweikomponentensystem in DMSO- $d_6$ zur Darstellung von A $\beta$ -Miniamyloiden

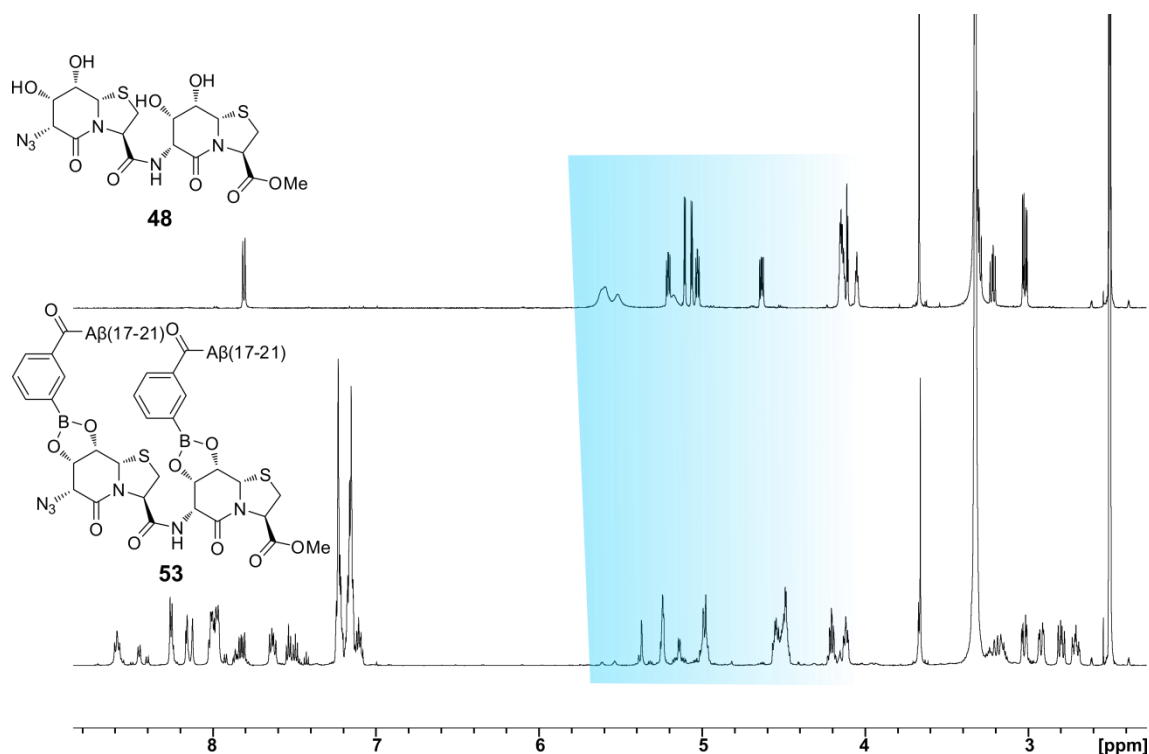
In der Arbeit von *Dr. Fischer* wurden die Hot=Tap-Homooligomere als Template genutzt, um durch eine Boronsäureveresterung gezielt Peptidoligomere mit einem vorgegebenen Oligomerisierungsgrad zu erhalten (Kapitel 1.5.4).<sup>[155]</sup> In der früheren Arbeit stellten die Peptide Ausschnitte aus der A $\beta$ -Sequenz dar, wodurch die erhaltenen Peptidoligomere als boronsäureesterbasierende A $\beta$ -Miniamyloide bezeichnet werden können. In Analogie dazu, wurden im Rahmen dieser Arbeit die synthetisierten hot=Tap-Homooligomere ebenfalls als Template für die gezielte Darstellung bestimmter Peptidoligomere genutzt. Dabei wurde zunächst, wie in der Arbeit von *Dr. Fischer*, der N-terminal boronsäuremodifizierte A $\beta$ -Ausschnitt A $\beta$ (17-21) **52** genutzt und in einem Zweikomponentensystem mit dem hot=Tap-Dimer **48** und Trimer **49** umgesetzt (Schema 28). Dazu wurde das Templat in 0,5 mL DMSO- $d_6$  gelöst und mit einem Äq. pro Diol des Peptids versetzt. Die erhaltene Reaktionslösung wurde anschließend in ein NMR-Röhrchen überführt. Die Ansatzgröße wurde so gewählt, dass bei einem vollständigen Umsatz eine 2,5 – 5,0 mM Lösung des A $\beta$ -Miniamyloids vorliegt. Abschließend wurde die Lösung mittels NMR-Spektroskopie analysiert.





**Schema 28:** Im NMR-Maßstab in DMSO-*d*<sub>6</sub> synthetisierte boronsäureesterbasierende Aβ(17-21)-Miniamyloide **53** und **54** durch Verwendung der Boronsäure **52**.

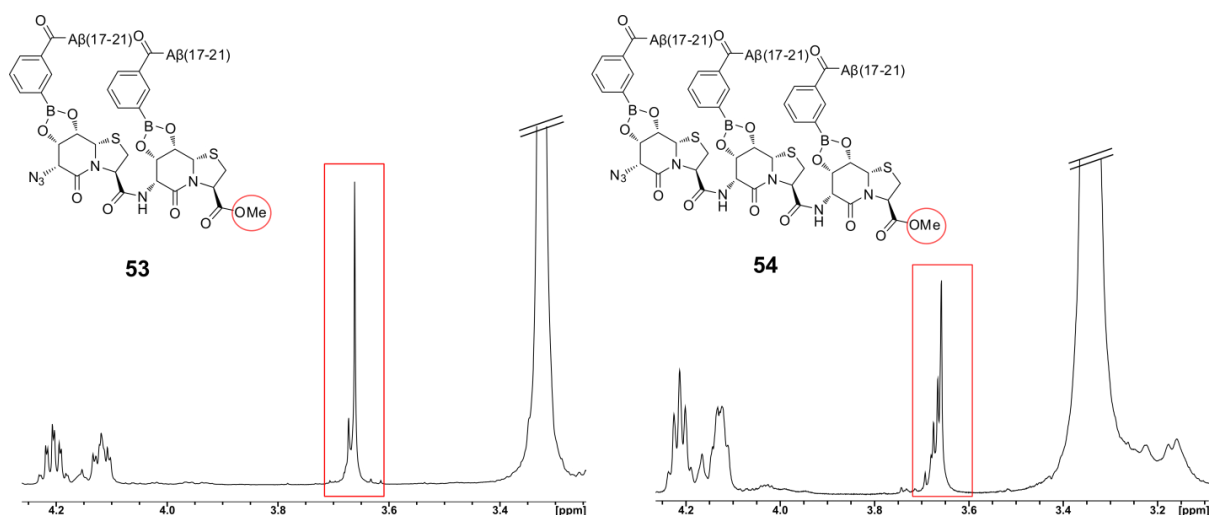
Bereits anhand der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **53** und **54** war ein Umsatz zum Boronsäureester deutlich anhand der Änderung der chemischen Verschiebungen der Templatprotonen erkennbar, was am Beispiel von **53** in Abbildung 33 gezeigt ist. Zusätzlich lässt sich die Veresterung ebenfalls anhand der aromatischen Protonen der Boronsäure, bzw. des Boronsäureesters erkennen. Da diese Signale allerdings zum Teil mit den amidischen Protonen des Peptids überlagern, ist die Betrachtung der Templatprotonen übersichtlicher. Weiterhin deutete die Analyse der <sup>3</sup>J<sub>H,H'</sub>-Kopplungskonstanten der hot=Tap-Protonen auf eine Wannenkonformation der δ-Valerolactamringe hin. Dies bestätigt zusätzlich eine erfolgreiche Veresterung der multivalenten hot=Tap-Homooligomere, da diese Konformation von den sechsgliedrigen Ringen nur eingenommen wird, wenn über C7 und C8 ein fünfgliedriger Ring gebildet wurde.



**Abbildung 33:** Ausschnitte aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (600 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-}d_6$ ) des hot=Tap-Dimers **48** (oben) und des entsprechenden dimeren Aβ(17-21)-Miniamyloids **53** (unten). Der blaumarkierte Bereich zeigt die Änderung der chemischen Verschiebung der Templatprotonen bei der Veresterung mit **52**, was eine erfolgreiche Synthese von **53** bestätigt.

Bei genauerer Betrachtung der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Aβ-Miniamyloide **53** und **54** ist allerdings ebenfalls erkennbar, dass der Umsatz zum gewünschten vollständig boronsäureveresterten Produkt nicht quantitativ war. Besonders gut lässt sich dies anhand der  $\text{CH}_3$ -Gruppe des Methylesters vom Templat erkennen (Abbildung 34). Im Spektrum von **53** ist deutlich ein kleines zweites Signal erkennbar. Weiterhin lässt sich ebenfalls mindestens ein zusätzlicher Signalsatz für die Templatprotonen erkennen, dessen Intensität im Vergleich zum gewünschten Produkt **53** zwar sehr gering ist, jedoch deutlich zeigt, dass der Umsatz nicht vollständig ist. Theoretisch könnten neben dem zweifach veresterten Templat noch zwei einfach veresterte Derivate vorliegen. Unter der Annahme, dass das Hauptsignal des Methylesters ausschließlich dem gewünschten Produkt **53** zugeordnet werden kann, beträgt der Umsatz zu diesem Aβ-Miniamyloid 80%, wobei die verbliebenen 20% sich auf die zwei einfach veresterten Spezies verteilen. Aufgrund des Fehlens der Signale von **48** liegt kein freies Templat mehr in der Reaktionslösung vor. Bei der Reaktion zu **54** lässt sich aufgrund der eindeutigen Überlagerungen der Methylestersignale der möglichen Derivate (einmal dreifach verestert, dreimal zweifach verestert und dreimal

einfach verestert) keine eindeutige Aussage über den Umsatz zum gewünschten A $\beta$ -MiniAmyloid machen (Abbildung 34). Nach sorgfältiger Analyse der NMR-Spektren durch Vergleich der Signalintensitäten der freien Boronsäure und des Esters kann allerdings davon ausgegangen werden, dass **54** die Hauptspezies in der Reaktionslösung ist. Nicht umgesetztes Templat **49** konnte auch bei diesem Experiment nicht festgestellt werden.



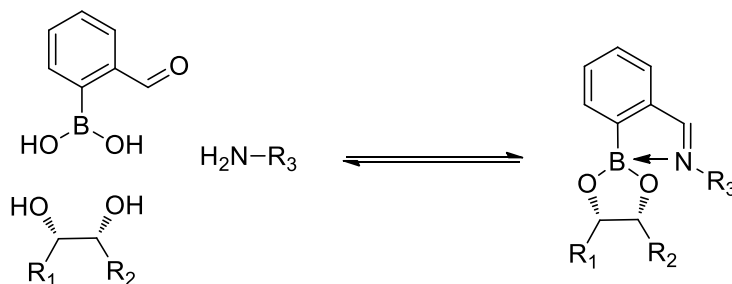
**Abbildung 34:** Ausschnitte aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (600 MHz, 300 K,  $\text{DMSO}-d_6$ ) der boronsäureesterbasierenden A $\beta$ -Miniamyloide **53** (links) und **54** (rechts). Das Methylestersignal der jeweiligen NMR-Reaktion zum MiniAmyloid ist rot markiert und zeigt, aufgrund des Auftretens mehrerer Signale für diese Gruppe, einen unvollständigen Umsatz zum gewünschten Produkt.

Abschließend lässt sich zwar sagen, dass mit den hot=Tap-Oligomeren ein deutlich höherer Umsatz zu den gewünschten boronsäureesterbasierenden A $\beta$ -MiniAmyloiden im Vergleich zu den Hot=Tap-Polyolen im Zweikomponentensystem ohne Trocknung über Molsieb festgestellt werden konnte. Allerdings war dieser Umsatz zum einheitlich komplett veresterten Produkt auch mit den in dieser Arbeit synthetisierten hot=Tap-Homooligomeren nicht vollständig.

### 3.2.3. Boronsäureveresterung der hot=Tap-Homooligomere im Dreikomponentensystem in $\text{DMSO}-d_6$ zur Darstellung von A $\beta$ -MiniAmyloiden

Um einen quantitativen Umsatz zu den boronsäureesterbasierenden A $\beta$ -MiniAmyloiden zu erreichen wurde für Experimente in  $\text{DMSO}-d_6$ , wie auch bereits in der Arbeit von Dr. Fischer, ein Dreikomponentensystem verwendet (siehe Kapitel 1.5.4).<sup>[155,205]</sup> Dieses beinhaltet das Templat, 2-Formylphenylboronsäure sowie das

unmodifizierte Peptid und führt zum entsprechenden Iminoboronatester. Neben der Boronsäureveresterung kommt es bei dieser Methode zur Ausbildung eines Imins zwischen der 2-Formylphenylboronsäure und dem Peptid (Schema 29). Die theoretischen Aspekte und möglichen Vorteile dieses Systems in aprotischen Lösungsmitteln wurden bereits in Kapitel 1.5.1 vorgestellt.

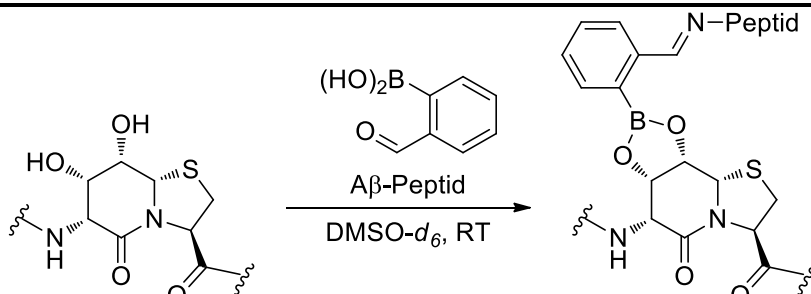
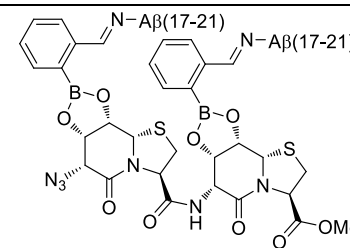
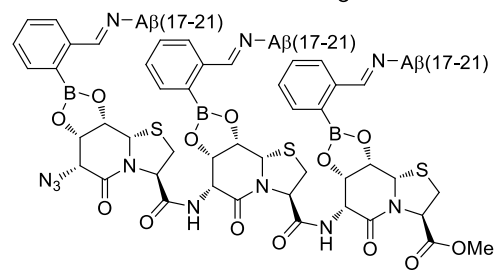
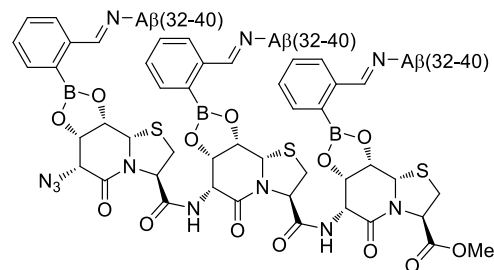
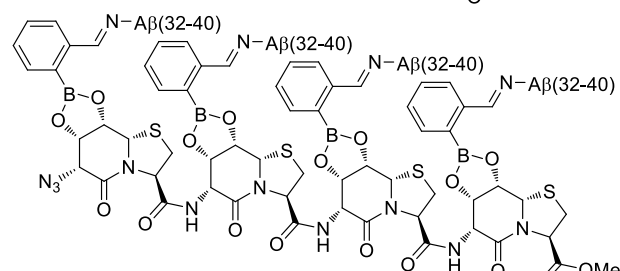


**Schema 29:** Schematische Darstellung der Reaktion zum Iminoboronatester ausgehend von einem Amin, einem Diol und 2-Formylphenylboronsäure in einem aprotischen Lösungsmittel.

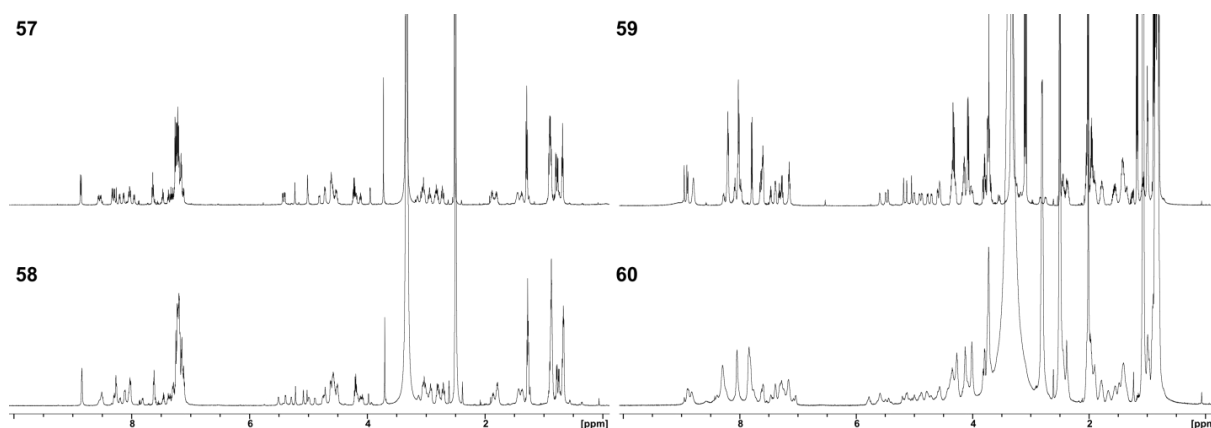
Mit diesem Dreikomponentensystem sollte es auch bei einem hohen  $\text{H}_2\text{O}$ -Anteil in der Reaktionslösung möglich sein einen vollständigen Umsatz zum gewünschten A $\beta$ -MiniAmyloid durch Boronsäureveresterung an den hot=Tap-Templaten zu erreichen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, konnte bei den Hot=Tap-Polyolen zwar eine vollständige Boronsäureveresterung beobachtet werden, allerdings bildeten sich ebenfalls Halbaminale aus den Iminen, was in zusätzlichen Signalsätzen in den NMR-Spektren resultierte und die Auswertung erschwerte.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die hot=Tap-Polyole **48** – **50** und die Peptide A $\beta$ (17-21) (LVFFA, **55**) sowie A $\beta$ (32-40) (IGLMVGGVV, **56**), für das Dreikomponentensystem verwendet. A $\beta$ (32-40) gehört zum hydrophoben Teil des A $\beta$ -Peptids und zeigt aufgrund von fehlenden aromatischen Aminosäuren keine Signalüberlagerungen mit den Amidprotonen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, wodurch eine genauere NMR-Auswertung dieses Bereiches bei den zu synthetisierenden MiniAmyloiden im Vergleich zu **55** möglich sein sollte. Es wurde 1,0 Äq. des Templats sowie je 1,0 Äq. pro Diol der 2-Formylphenylboronsäure und der A $\beta$ -Sequenz in einem NMR-Röhrchen in 0,6 mL  $\text{DMSO-}d_6$  gelöst. Die Menge der Substanzen wurde dabei so gewählt, dass eine 2,0 – 3,0 mM Lösung des gewünschten A $\beta$ -MiniAmyloids entstehen konnte. In Tabelle 15 sind die in dieser Arbeit verwendeten Kombinationen der Komponenten gezeigt.

**Tabelle 15:** Dargestellte A $\beta$ -Miniamyloide im Dreikomponentensystem durch gleichzeitige Ausbildung von Boronsäureestern und Iminen.

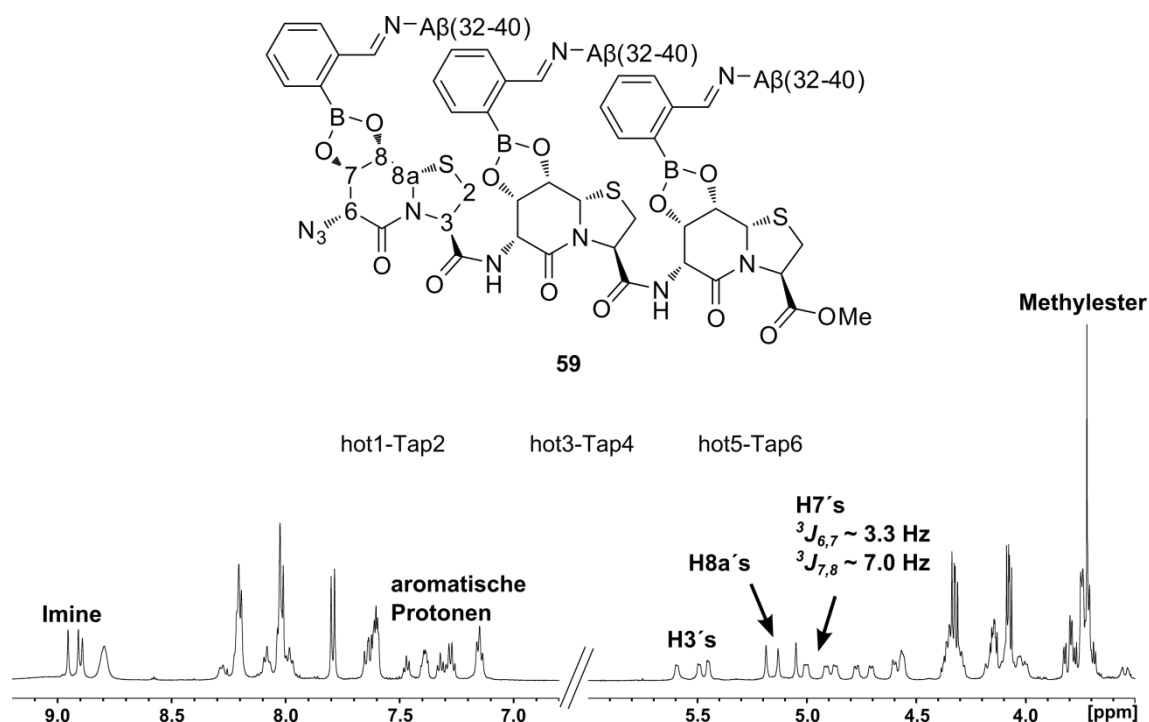
			
Polyol	A $\beta$ -Peptid	A $\beta$ -Miniamyloid	Strukturformel
48	55	57	
49	55	58	
49	56	59	
50	56	60	

Bis auf das Tetramer **60**, bei dem eine deutliche Signalverbreiterung zu beobachten ist, weisen die aufgenommenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren dieser Reaktionen eine hohe Signaldispersion auf, wodurch mit Hilfe von 2D-NMR-Spektren eine Zuordnung der Signale und genauere Analyse der Reaktion möglich war (Abbildung 35).



**Abbildung 35:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>) der synthetisierten Aβ-Miniamyloide **57** – **60**.

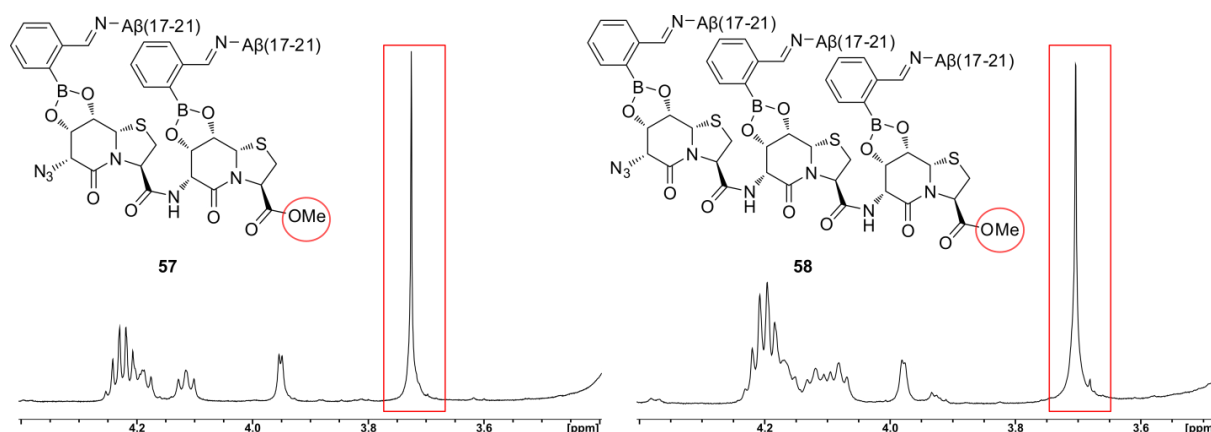
Zum einen lässt sich beim Dreikomponentensystem mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie die Ausbildung der Boronsäureester anhand der chemischen Verschiebungen, als auch anhand der messbaren Kopplungskonstanten der Protonen des Templats, feststellen. Diese Kopplungskonstanten zeigen deutlich die Ausbildung der Wannenkonformation, die eingenommen wird, wenn sich über C7 und C8 ein weiterer fünfgliedriger Ring bildet. In diesem Fall ist das der Boronsäureester. Dies ist anhand des Aβ-Miniamyloids **59** in Abbildung 36 gezeigt. Zum anderen ist ebenfalls die Ausbildung des Imins deutlich zu erkennen, das bei einer chemischen Verschiebung von etwa 8.90 ppm zu sehen ist. Weiterhin zeigt die Abwesenheit des Aldehydprotons der 2-Formylphenylboronsäure einen quantitativen Umsatz zum Imin (Abbildung 36). Die Bildung von Halbaminale-Spezies, wie bei den Aβ-Miniamyloiden der Hot=Tap-Oligomere,<sup>[155]</sup> wurde bei der Nutzung der hot=Tap-Polyole als Template nicht beobachtet, was eine größere Stabilität der gebildeten Iminoboronatester im Vergleich zu den Derivaten aus der Arbeit von *Dr. Fischer* zeigt. Weiterhin konnte kein freies Polyol im NMR-Spektrum ermittelt werden.



**Abbildung 36:** Ausschnitte aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz, 300 K,  $\text{DMSO}-d_6$ ) des  $\text{A}\beta(32-40)$ -Miniamyloids **59** mit der Zuordnung einzelner Signale.

Um zu überprüfen, ob sich ausschließlich das gewünschte  $\text{A}\beta$ -Miniamyloid gebildet hat, wurden die Iminsignale von **59** und **60** sowie die Methylestersignale im Fall von **57** und **58** genauer betrachtet. Aufgrund von möglichen Signalüberlagerungen der aromatischen Protonen des Boronsäureesters mit denen von der eventuell noch freien Boronsäure wäre anhand dieser Signale keine eindeutige Aussage möglich. Für die  $\text{A}\beta(32-40)$ -Miniamyloide **59** und **60** konnte zudem das Methylestersignal wegen Überlagerungen mit Protonen der  $\text{A}\beta$ -Peptide nicht genutzt werden. Die Iminsignale von **57** und **58** konnten aufgrund von zu geringer Dispersion nicht für die  $\text{A}\beta(17-21)$ -Miniamyloide verwendet werden. Zusammenfassend bedeutet dies, dass für die  $\text{A}\beta(17-21)$ -Miniamyloide **57** und **58** die Methylestersignale und für die  $\text{A}\beta(32-40)$ -Miniamyloide **59** und **60** die Iminsignale zur Überprüfung der quantitativen Reaktion zum gewünschten Produkt genutzt wurden. Diese Signale zeigen deutlich, dass sich ausschließlich das gewünschte  $\text{A}\beta$ -Miniamyloid gebildet hat, da bei **57** und **58** lediglich ein Methylestersignal und bei **59** drei Iminsignale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zu beobachten sind (Abbildung 36 und Abbildung 37). Dies entspricht genau der Anzahl der gebildeten Imine bei einem vollständigen Umsatz. Bei einem Gemisch aus mehreren Spezies, wie bei dem Zweikomponentensystem, wären demnach auch deutlich mehr Signale als erwartet zu beobachten. Dies gilt natürlich in gleichem

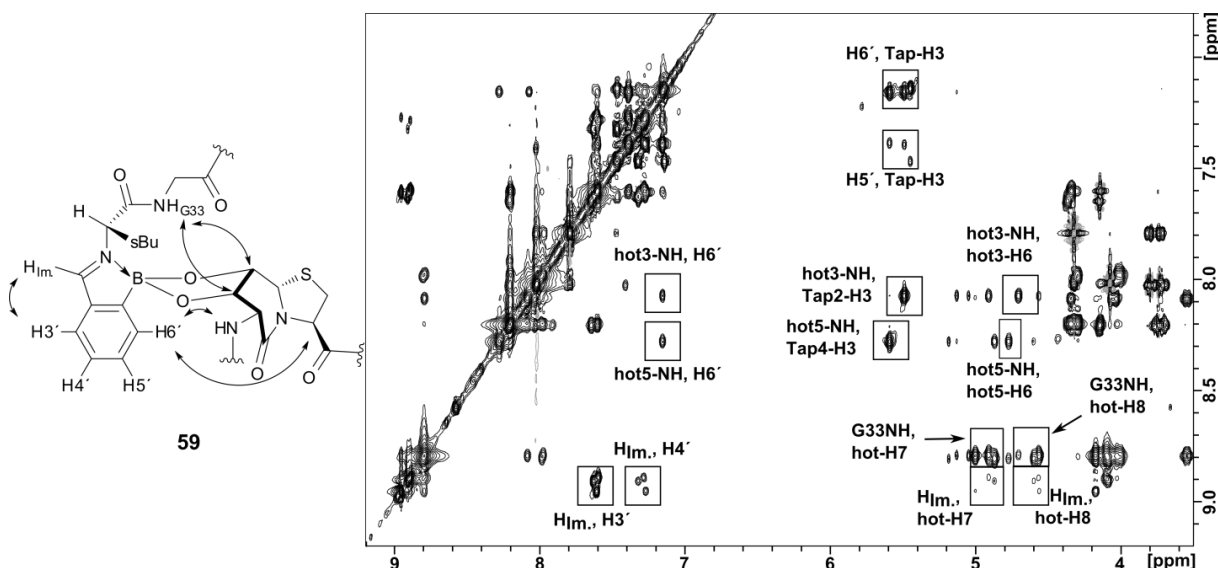
Maße für die Methylestersignale. Darüber hinaus wurden diese Ergebnisse durch genaue Analyse der Templatprotonen abgesichert, da in den NMR-Spektren von **57** – **59** lediglich ein Signalsatz beobachtet werden konnten. Somit zeigte sich, dass die Bildung des gewünschten A $\beta$ -Miniamyloids unter den verwendeten Bedingungen für die Verbindungen **57** – **59** quantitativ ablief. Aufgrund der starken Signalverbreiterung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnte dies für **60** nicht eindeutig bestimmt werden.



**Abbildung 37:** Ausschnitt der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (600 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-}d_6$ ) der A $\beta$ (17-21)-Miniamyloide **57** (links) und **58** (rechts). Das rot hervorgehobene Methylestersignal zeigt deutlich den vollständigen Umsatz zum gewünschten Produkt ohne Auftreten von weiteren Spezies.

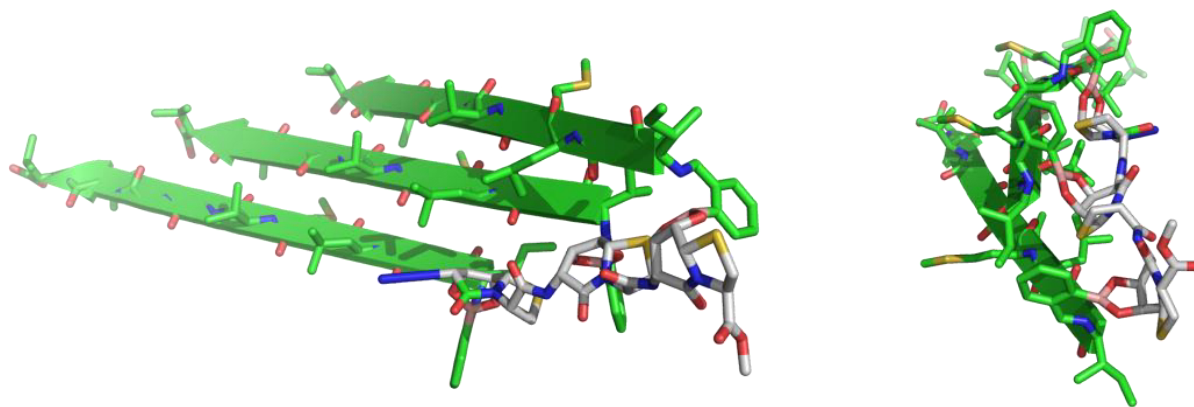
Aufgrund der bereits erwähnten hohen Dispersion der chemischen Verschiebung und daraus folgend der Möglichkeit einer detaillierten Zuordnung der Signale konnte durch Nutzung der NMR-Daten und Moleküldynamiksimulationen ein Strukturvorschlag für diese Klasse der A $\beta$ -Miniamyloide generiert werden. Dazu wurden interessante NOE-Kontakte anhand ihrer Intensität semi-quantifiziert und in die Rubriken stark (s), mittel (m) und schwach (w) eingeteilt. Besonders aufschlussreich waren Kontakte zwischen den drei genutzten Reaktionspartnern. Diese Abstandskontakte belegen zum einen zusätzlich, dass die gewünschten Reaktionen abgelaufen sind und zum anderen zeigen sie deutlich die Ausrichtung der einzelnen Komponenten untereinander. Anhand des trimeren A $\beta$ (32-40)-Miniamyloids **59** wurde ein Strukturvorschlag für diese A $\beta$ -Miniamyloide erarbeitet, der im Folgenden genauer beschrieben wird. So lässt sich anhand der starken  $\text{H6}', \text{Tap-H3}$  und  $\text{H}_{\text{Im}}, \text{H3}'$ -Kontakte die Bildung der Iminboronate bestätigen, da diese Kontakte mit der beobachteten Intensität nur zu beobachten sind, wenn der Stickstoff des Imins zum Bor orientiert ist (Abbildung 38). Dies wurde anhand eines einfachen Beispiels mit Propylamin in der Arbeit von *Dr. Fischer* bereits grafisch





**Abbildung 38:** Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum (600 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ ) des A $\beta$ -Miniamyloids **59**. Die im Spektrum markierten Signale wurden zum Teil zur Sequenzierung und zum Teil als Beschränkung für die Moleküldynamiksimulation genutzt. Ausgewählte NOE-Kontakte sind schematisch auf der linken Seite gezeigt.

85



**Abbildung 39:** Energieminimierte Struktur aus der Moleküldynamiksimulation von **59**. Die nahezu parallele Ausrichtung der A $\beta$ (32-40)-Stränge wird durch die linke Darstellung gezeigt, während die leicht helikale Struktur des Templats mit der rechten Darstellung verdeutlicht wird. (Kohlenstoffatom: grau (Templat) oder grün (Peptid und Boronsäureester), Sauerstoffatom: rot, Stickstoffatom: blau, Schwefelatom: gelb, Boratom: pink)

Abschließend lässt sich sagen, dass durch Anwendung des Dreikomponentensystems die Bildung der gewünschten A $\beta$ -Miniamyloide ohne auftretende Nebenspezies, z.B. durch unvollständige Reaktionen unter den gewählten Bedingungen, erfolgreich durchgeführt werden konnte. Im Gegensatz zu den Experimenten von *Dr. Fischer* mit den Hot=Tap-Polyolen wurde die Nebenreaktion zu Halbaminallen aus den Iminen nicht beobachtet. Dies deutet auf eine höhere Stabilität der boronsäureesterbasierenden A $\beta$ -Oligomere mit den hot=Tap-Templaten hin und ermöglichte darüber hinaus eine strukturelle Analyse dieser Miniamyloide anhand des Trimers **59**.

### 3.3. Darstellung von PrP(106-118)-Oligomeren an hot=Tap-Polyoltemplaten mittels Boronsäureveresterung im wässrigen Milieu

Nach den erfolgreichen Experimenten in DMSO- $d_6$  sollten entsprechende Untersuchungen zur Darstellung solcher Peptidoligomere mit einem vorgegebenen Oligomerisierungsgrad über Boronsäureveresterungen im wässrigen Milieu durchgeführt werden. Diese Weiterentwicklung des Systems ist notwendig, um über biomedizinische Experimente untersuchen zu können, ob boronsäureesterbasierende Peptidoligomere als Modelle, bzw. Mimetika für die frühen Spezies der Aggregation des entsprechenden Peptids angesehen werden können. Diese Spezies sind aufgrund ihres transienten Charakters nicht einheitlich isolierbar und spielen nach heutigen Erkenntnissen unter anderem im Fall der A $\beta$ -Peptide oder des Prion-Proteins eine entscheidende Rolle bei neurodegenerativen Krankheiten.<sup>[23,44,45]</sup> Aus diesem Grund ist es notwendig auf Modellsysteme auszuweichen, um biomedizinische Untersuchungen mit einzelnen Oligomeren durchführen zu können. Dadurch könnten genauere Bestimmungen, welche Oligomere besonders neurotoxisch sind und welche Mechanismen bei den entsprechenden Derivaten dabei vorwiegend eine Rolle spielen, ermöglicht werden.

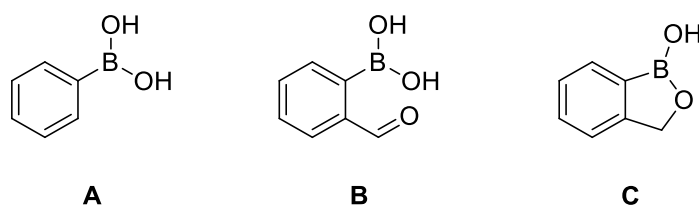
Nach der Entwicklung des Systems zur Darstellung der Peptidoligomere über Boronsäureveresterungen an den hot=Tap-Templaten im wässrigen Milieu sollten in Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Dodel* (Fachbereich Medizin, Philipps-Universität Marburg) *Dot Blot*-Tests durchgeführt werden. Diese Experimente sollten die generelle Anwendbarkeit dieses boronsäureesterbasierenden Systems überprüfen. Zur Darstellung solcher Peptidoligomere mit vorgegebenem Oligomerisierungsgrad im wässrigen Milieu bei einem physiologischen pH von 7,4 wurde ein Ausschnitt aus dem bereits in der Einleitung vorgestellten Prion-Protein (PrP) und nicht aus dem A $\beta$ -Peptid gewählt. Der Grund hierfür ist die wesentlich bessere Wasserlöslichkeit des verwendeten PrP-Ausschnitts 106-118 im Vergleich zu dem von *Dr. Roeder* genutzten biologisch-aktiven A $\beta$ -Ausschnitt 28-40. Die synthetisierten A $\beta$ -Miniamyloide mit diesem Ausschnitt mussten mit mehreren Lysinen modifiziert werden, um eine akzeptable Löslichkeit zu erreichen und eine unkontrollierte Aggregation zu vermeiden.<sup>[28]</sup> Durch die gute Wasserlöslichkeit von PrP(106-118) bei einem pH-Wert von 7,4 kann auf so eine Maßnahme verzichtet werden und auch bei größeren Oligomeren ist die Möglichkeit der Analyse mittels NMR-Spektroskopie

gewährleistet. Weiterhin liegt dieser Ausschnitt im biologisch-aktiven PrP-Abschnitt 106-126 (Kapitel 1.3). Durch das Fehlen von Gly119-Gly126 erhöht sich die Polarität des Peptids womit eine unkontrollierte Aggregation verhindert wird und die gute Wasserlöslichkeit zustande kommt. Darüber hinaus wurde dieser Ausschnitt gewählt, da in diesem Bereich die Abschnitte liegen, die für eine Bindung zu wichtigen Antikörpern notwendig sind. Zu diesen gehört beispielsweise der kommerziell erhältliche monoklonale Maus-Anti-PrP-Antikörper 3F4, der in vielen Studien verwendet wird.<sup>[244–248]</sup> Für eine Bindung dieses Antikörpers ist der Abschnitt MKHM (109-112) entscheidend. Ein weiterer interessanter Antikörper ist der polyklonale natürlich vorkommende Autoantikörper gegen das Prion-Protein (nAbs-PrP). Der minimale Abschnitt zur Bindung an nAbs-PrP ist KTNMK (106-110).<sup>[55,56]</sup> Dieser Autoantikörper kann z.B. in der Zerebrospinalflüssigkeit von gesunden Probanden nachgewiesen werden und wird mittels Affinitätschromatographie aus IVIg gereinigt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass nAbs-PrP die Fibrillenbildung von PrP(106-126) A117V etwas stärker hemmt als der monoklonale Anti-PrP-Antikörper 3F4.<sup>[55,249]</sup> Diese Variante des humanen PrP(106-126) zeigt eine erhöhte Tendenz zur Fibrillenbildung und kann als Modell für PrP<sup>Sc</sup> verwendet werden.<sup>[55]</sup>

Zunächst musste allerdings ein geeignetes Boronsäuremotiv für eine erfolgreiche Veresterung an die hot=Tap-Template im wässrigen Milieu gefunden und anschließend entsprechende modifizierte PrP-Peptide synthetisiert werden. Grund hierfür ist, dass das in DMSO-*d*<sub>6</sub> genutzte Dreikomponentensystem unter Verwendung von 2-Formylphenylboronsäure in Wasser nicht benutzt werden kann (siehe Kapitel 1.5.2).

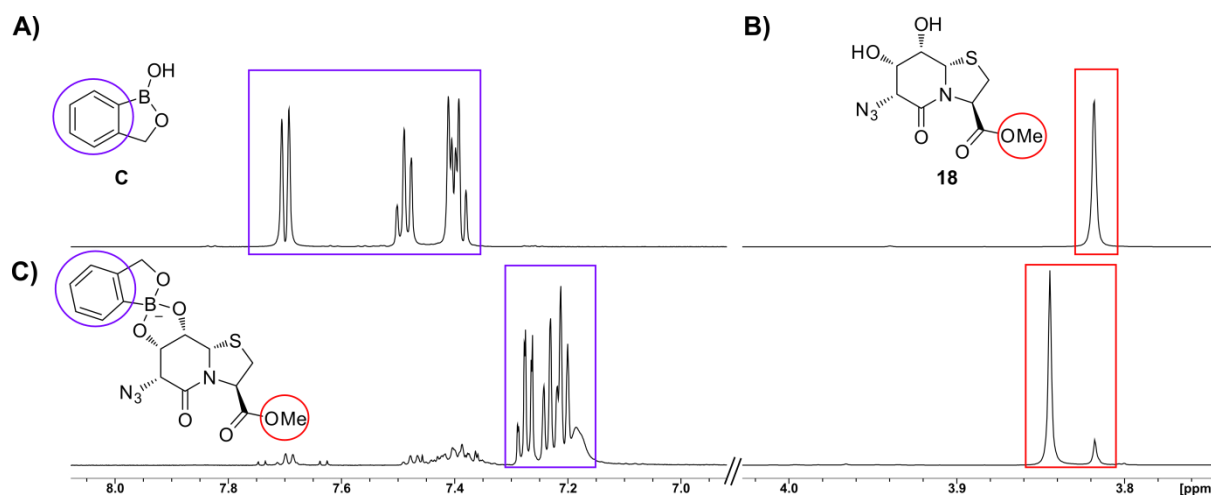
### 3.3.1. Untersuchung der Boronsäureveresterung an hot=Tap-Derivaten mit einfachen Boronsäuren im wässrigen Milieu

Zur Untersuchung der Affinität des hot=Tap-Diols **18** im wässrigen Milieu wurden zunächst NMR-Experimente mit einfachen Boronsäuren durchgeführt. Hierfür wurden Phenylboronsäure (**A**), 2-Formylphenylboronsäure (**B**) und Benzoboroxol (**C**) verwendet (Abbildung 40). Letztere ist bekannt dafür eine im Vergleich zu vielen anderen Boronsäuren sehr hohe Assoziationskonstante ( $K_a$ ) bei der Reaktion mit Zuckern unter physiologisch relevanten Bedingungen aufzuweisen.<sup>[188,189]</sup>



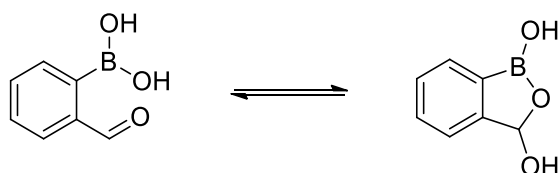
**Abbildung 40:** Verwendete Boronsäuren zur Untersuchung der Boronsäureveresterung von **18** im wässrigen Milieu.

Die Affinität von **18** gegenüber den Boronsäuren **A**, **B** und **C** wurde bei pH = 7,0 im wässrigen Phosphatpuffer mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Dazu wurde 1,0 Äq. von **18** in dem Puffer gelöst und mit 1,0 Äq. der jeweiligen Boronsäure versetzt. Mit Phenylboronsäure (**A**) konnte ein Umsatz von 73% und für die Boronsäuren **B** und **C** jeweils ein Umsatz von 90% beobachtet werden. Die Bestimmung der Umsätze konnte dabei sowohl im aromatischen Bereich des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums anhand der Signale der Boronsäure, bzw. des Boronsäureesters, als auch im aliphatischen Bereich durch das Methylestersignal von **18** durchgeführt werden (Abbildung 41).



**Abbildung 41:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Edukte **C** und **18** mit dem Spektrum des resultierenden Benzoboroxolesters. Die markierten Signale zeigen deutlich eine erfolgreiche Reaktion. Da noch Signale der Edukte zu erkennen sind, ist die Bildung des Produkts allerdings nicht quantitativ. A) Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer (50 mM, pH = 7,0)/ $\text{D}_2\text{O}$  9:1) von **C**. B) Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer (50 mM, pH = 7,0)/ $\text{D}_2\text{O}$  9:1) des hot=Tap-Diols **18**. C) Ausschnitte aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer (50 mM, pH = 7,0)/ $\text{D}_2\text{O}$  9:1) der Reaktion zwischen **C** und **18**.

Die identischen Reaktionsumsätze von **18** mit **B** und **C** lassen sich durch die ähnlichen Eigenschaften der beiden Boronsäuren erklären. Beide haben einen sehr ähnlichen  $\text{pK}_\text{S}$ -Wert (**B**:  $\text{pK}_\text{S} = 7,30^{[169]}$ ; **C**:  $\text{pK}_\text{S} = 7,34^{[190]}$ ), der einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktivität einer Boronsäure für eine Veresterung, vor allem bei neutralem pH-Wert, hat. So ist es nicht verwunderlich, dass Phenylboronsäure (**A**) mit einem  $\text{pK}_\text{S}$ -Wert von  $8,8^{[167]}$  einen geringeren Umsatz zum entsprechenden Boronsäureester zeigt, da dieser  $\text{pK}_\text{S}$ -Wert höher als der pH-Wert der Reaktionslösung ist. Weiterhin zeigt 2-Formylphenylboronsäure (**B**) einen sehr ähnlichen Bindungsmodus wie **C**. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist Benzoboroxol (**C**) hydrolytisch sehr stabil und die Bindung eines Diols resultiert in einem spirozyklischen Produkt (siehe Kapitel 1.5.3). Ein solches zyklisches Produkt ist auch mit 2-Formylphenylboronsäure (**B**) möglich, da eine Benzoboroxolform gebildet werden kann (Schema 30).<sup>[169,250]</sup>

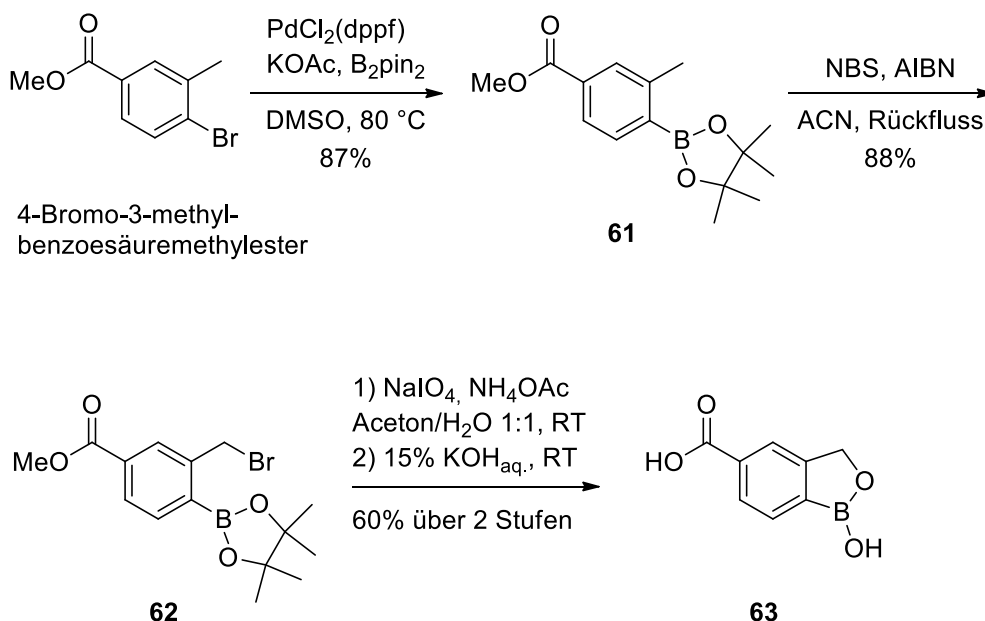


**Schema 30:** Bildung des Oxaborolrings bei 2-Formylphenylboronsäure.

Bei der Reaktion von 2-Formylphenylboronsäure (**B**) und **18** setzt sich der ermittelte Umsatz aus zwei Produkten zusammen, von denen etwa 15% der entsprechende Boronsäureester mit einer Aldehydgruppe in *ortho*-Position zum Bor ausmacht. Dies resultiert in zwei Signalsätzen pro Boronsäureveresterung in den NMR-Spektren, was gerade bei den multivalenten Experimenten mit den hot=Tap-Templaten die Auswertung der Spektren erschweren würde. Aus diesem Grund wurde für die folgenden Reaktionen dieser Template mit boronsäuremodifizierten PrP-Peptiden das Benzoboroxolmotiv von **C** verwendet. Dabei wurden die Peptide am N-Terminus modifiziert, was eine automatisierte Synthese mittels SPPS an 2-Chlorotriethylchloridharz mit einem Syntheseroboter möglich machte. Zunächst musste allerdings ein Benzoboroxol mit einer Carboxygruppe synthetisiert werden. Die Synthese dieser Verbindung und die Modifizierung der PrP-Peptide wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

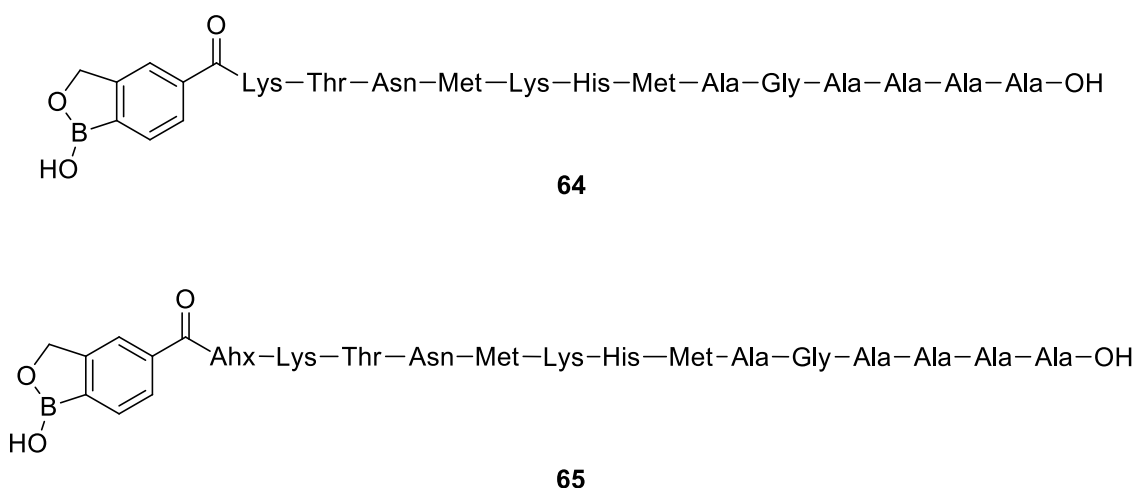
### 3.3.2. Synthese von benzoboroxolmodifizierten PrP(106-118)-Peptiden

Die Synthese eines Benzoboroxols mit einer Carboxygruppe wurde ausgehend vom kommerziell erhältlichen 4-Bromo-3-methylbenzoesäuremethylester durchgeführt, was am Ende zu einer Carboxygruppe in *para*-Position zum Bor führt. Zunächst wurde eine *Miyaura*-Borylierung unter Verwendung von PdCl<sub>2</sub>(dppf), KOAc und Bis(pinacolato)diboron (B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>) in DMSO bei 80 °C, wie in der Literatur beschrieben, durchgeführt (Schema 31).<sup>[251]</sup> Eine anschließende radikalische Bromierung des Methylsubstituenten mittels AIBN als Radikalstarter und *N*-Bromsuccinimid (NBS) resultierte in Verbindung **62**. Im Anschluss erfolgte die Spaltung des Pinakolesters zur freien Boronsäure. Abschließend wurde der Oxaborolring durch Lösen der Boronsäure in 15% KOH<sub>aq.</sub> aufgebaut,<sup>[252]</sup> aber auch der Methylester gespalten, so dass zwei Reaktionen gleichzeitig durchgeführt werden konnten (Schema 31). Durch Ansäuern der Reaktionslösung konnte das 4-Carboxybenzoboroxol (**63**) ausgefällt werden.



**Schema 31:** Synthese des Benzoboroxols **63** ausgehend von 4-Bromo-3-methylbenzoesäuremethylester über die pinakolgeschützten Boronsäuren **61** und **62**.

Die Darstellung der mit **63** modifizierten PrP-Peptide erfolgte durch automatisierte Festphasenpeptidsynthese (SPPS) am 2-Chlortritylchlorid-Polystyrolharz unter Verwendung von *N,N*-Di-*iso*-propylcarbodiimid (DIC) und Oxyma. Das Benzoboroxol **63** konnte dabei wie eine herkömmliche Aminosäure für die automatisierte SPPS verwendet werden. Die auf diesem Weg erhaltenen Peptide wurden abschließend mittels semi-präparativer RP-HPLC gereinigt. Die beiden synthetisierten PrP(106-118)-Peptide sind in Abbildung 42 gezeigt.

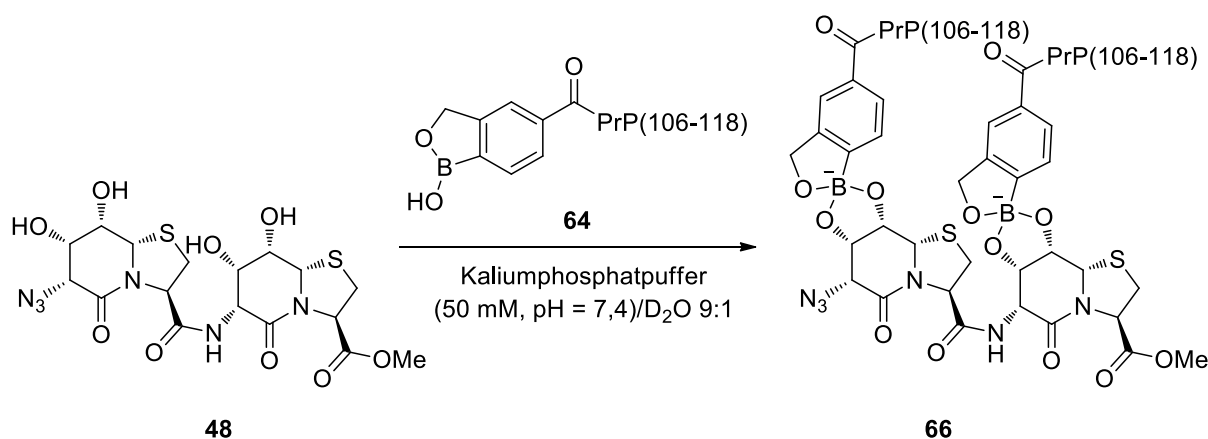


**Abbildung 42:** Synthetisierte benzoboroxolmodifizierte PrP(106-118)-Peptide **64** und **65**.



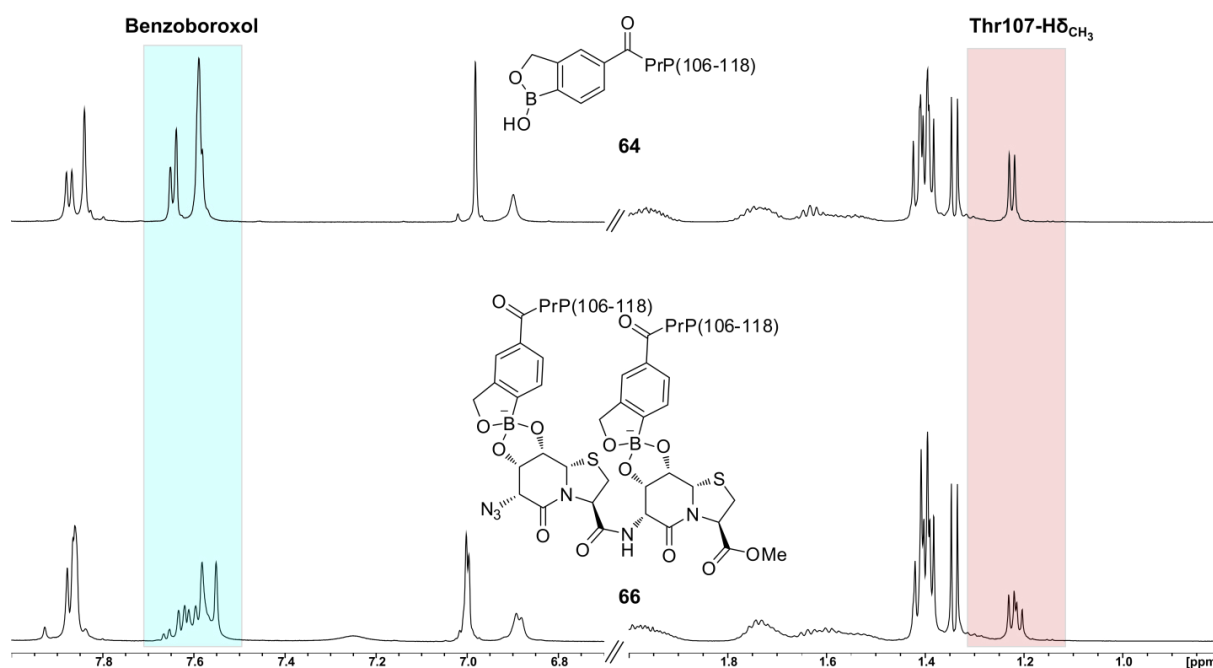
Der Unterschied zwischen **64** und **65** liegt in dem Einbau von  $\epsilon$ -Aminohexansäure (Ahx) zwischen dem Benzoboroxol und Lys106. Durch einen Vergleich der beiden genutzten PrP(106-118)-Peptide ermöglicht dies die Untersuchung, ob in biomedizinischen Experimenten zur Erkennung durch die genannten Antikörper ein größerer Abstand zwischen der minimalen Erkennungssequenz und dem Benzoboroxol, bzw. dem hot=Tap-Templat, nötig ist.

Als erstes wurde anhand der Reaktion des hot=Tap-Dimers **48** und des Peptids **64** untersucht, ob bei einem pH-Wert von 7,4 eine Veresterung zum PrP(106-118)-Dimer **66** zu beobachten ist (Schema 32). Dazu wurde eine 2,0 mM Lösung von **48** in 0,5 mL Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1 mit **64** (1,0 Äq. pro Diol) versetzt.



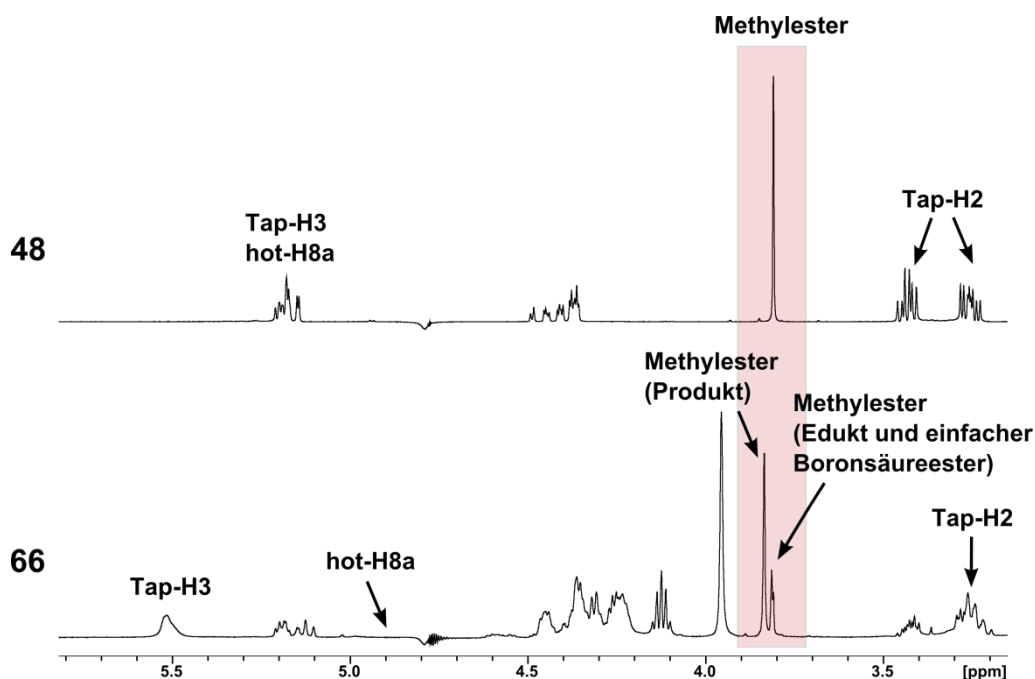
**Schema 32:** Synthese der PrP(106-118)-Oligomere im wässrigen Milieu bei einem pH-Wert von 7,4 am Beispiel der Reaktion zwischen dem hot=Tap-Dimer **48** und dem benzoboroxolmodifizierten PrP(106-118)-Peptid **64**.

Im Anschluss wurde ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum aufgenommen und mit den entsprechenden Spektren der beiden Edukte im selben Lösungsmittel verglichen. Eine stattfindende Reaktion wurde dabei sowohl anhand des PrP-Peptids, als auch anhand der Signale des Templats erkannt. So zeigten die Benzoboroxolsignale nach der Veresterung ein anderes Muster im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum. Weiterhin lässt sich nach Betrachtung der Thr107-Hδ<sub>CH<sub>3</sub></sub>-Gruppe ein zweiter Signalsatz beobachten, der nur bei einer eingegangenen Reaktion von **64** auftreten kann (Abbildung 43).



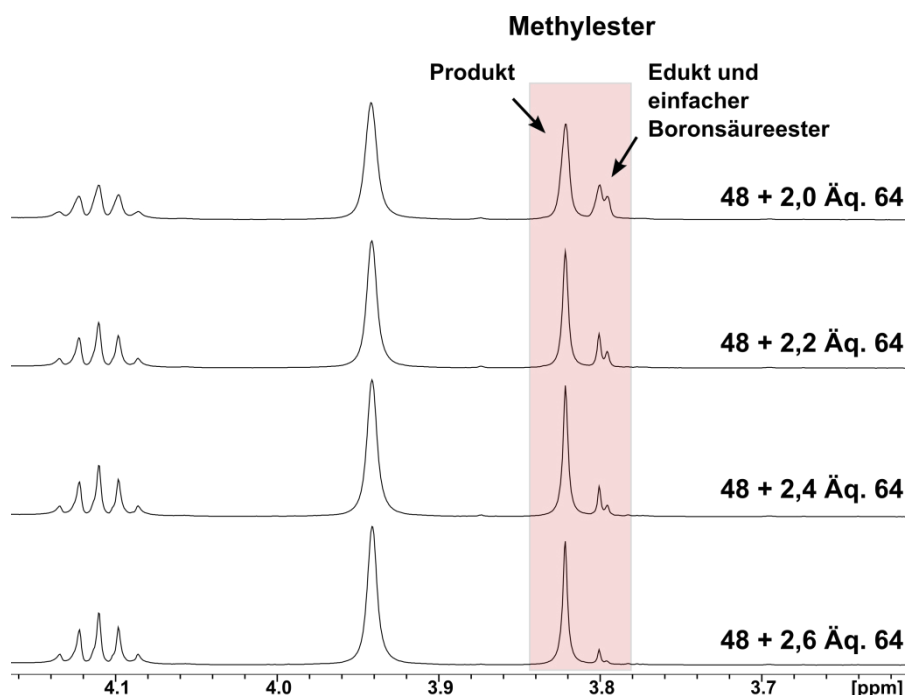
**Abbildung 43:** Vergleich des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums des Peptids **64** mit dem Spektrum des PrP-Dimers **66**. Farblich hervorgehoben und beschriftet sind die Signale, welche die stattgefundenene Reaktion zeigen. *Oben*) Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1) von **64**. *Unten*) Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1) des PrP(106-118)-Dimers **66**.

Die Reaktion kann anhand dieser Beobachtungen allerdings nicht quantifiziert werden. Dazu müssen die Templatsignale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **66** mit denen von **48** verglichen werden (Abbildung 44). Es ist deutlich erkennbar, dass sich die chemischen Verschiebungen der Templatprotonen durch die Veresterung ändern. Für die Quantifizierung der Reaktion eignet sich besonders das Signal des Methylesters. Durch die Veresterung ist für dieses Signal eine leichte Verschiebung ins Tieffeld zu beobachten.



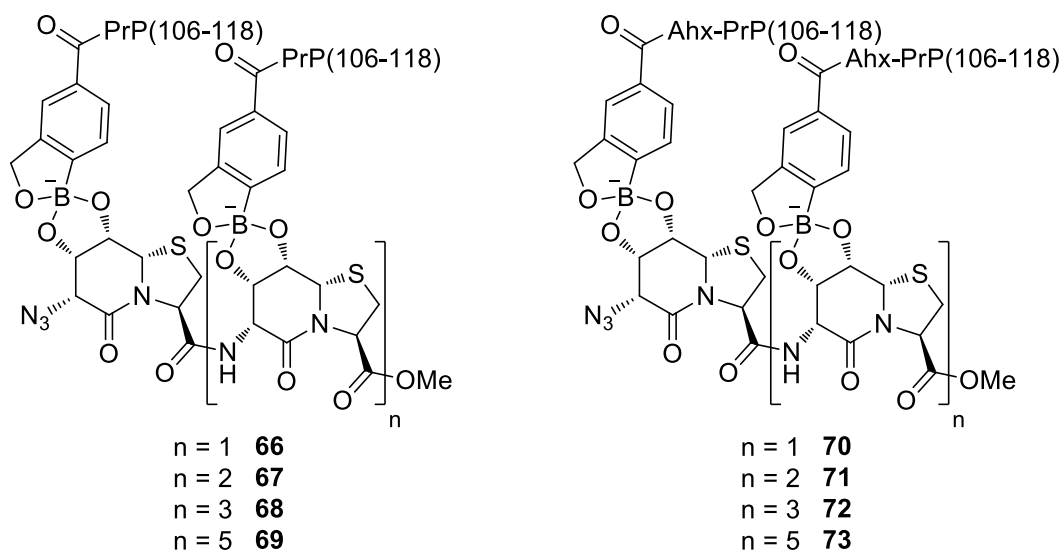
**Abbildung 44:** Ausschnitte aus  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von **48** und **66**. Beschriftet sind einige Templatprotonen, deren chemische Verschiebung sich aufgrund der Bildung des Boronsäureesters deutlich verändern. Farblich hervorgehoben ist das Methylestersignal, an dem die Veresterung quantifiziert werden kann. *Oben*) Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1) von N<sub>3</sub>-(hot=Tap)<sub>2</sub>-OMe (**48**). *Unten*) Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1) des PrP(106-118)-Dimers **66**.

Dem Spektrum von **66** in Abbildung 44 ist allerdings auch zu entnehmen, dass bei Zugabe von 1,0 Äq. des benzoboroxolmodifizierten PrP(106-118)-Peptids **64** pro Dioleinheit des Templats keine quantitative Reaktion stattfindet. Durch eine Titrationsreihe konnte ermittelt werden, dass für eine nahezu vollständige Veresterung des Templats 1,3 Äq. des jeweiligen PrP-Peptids pro Dioleinheit, was im Fall des hot=Tap-Templats **48** insgesamt 2,6 Äq. entspricht, notwendig sind (Abbildung 45). Für alle in dieser Arbeit im NMR-Maßstab dargestellten PrP(106-118)-Oligomere wurde für eine nahezu vollständige Veresterung des genutzten Templats dieses Verhältnis zwischen benzoboroxolmodifizierten PrP(106-118)-Peptid und Dioleinheit festgestellt.



**Abbildung 45:** Ausschnitt aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1) der Titration von **48** mit zunehmenden Äq. von **64** bis zur vollständigen Veresterung des Templats.

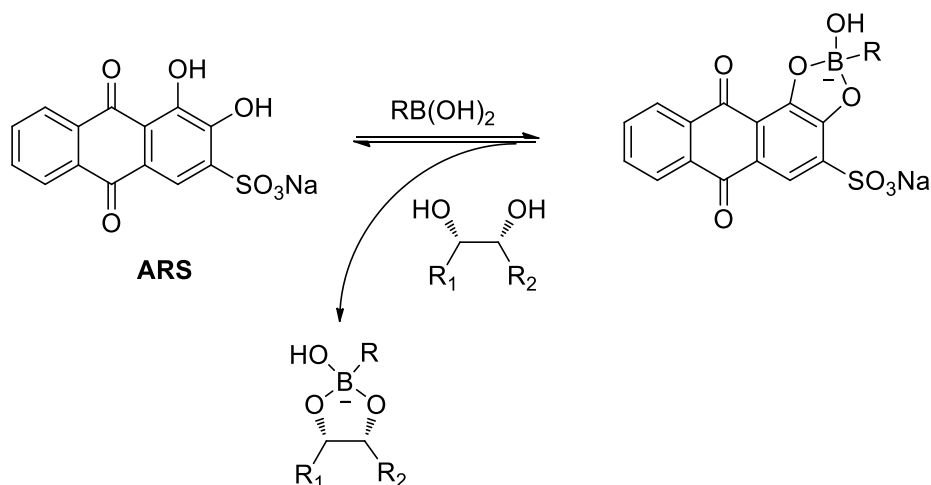
Dies bedeutet gleichzeitig, dass sich gerade bei den Reaktionen zu den größeren Oligomeren noch eine durchaus beträchtliche Menge an freiem PrP(106-118)-Peptid in der NMR-Reaktionslösung befindet. In Abbildung 46 sind alle in dieser Arbeit synthetisierten PrP(106-118)-Oligomere aufgelistet.



**Abbildung 46:** Synthetisierte boronsäureesterbasierende PrP(106-118)-Oligomere im wässrigen Milieu bei pH = 7,4.

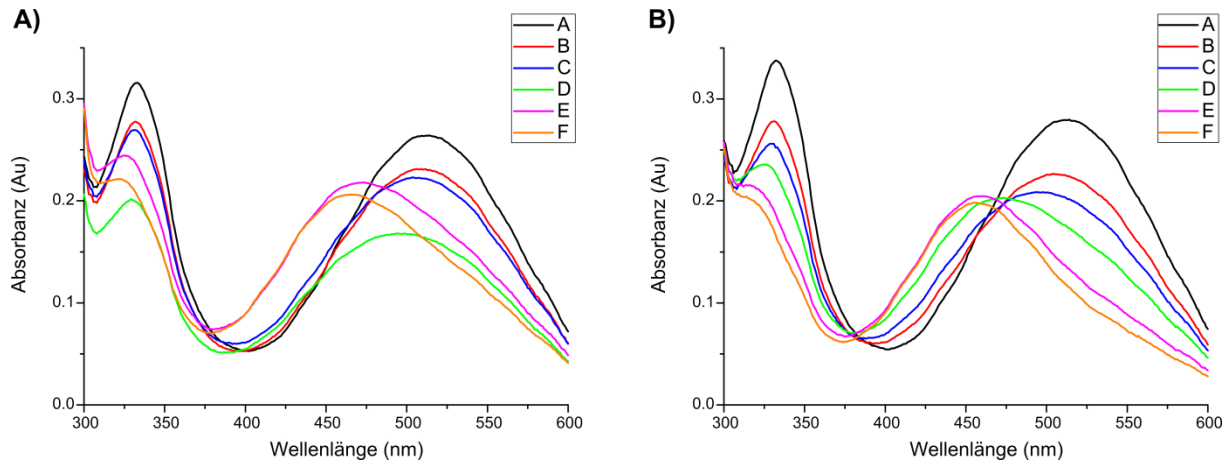
Als zweite Methode zur Überprüfung der Reaktion wurden UV/Vis-Messungen mit der für Boronsäureveresterungen etablierten Alizarinrot S-Methode

durchgeführt.<sup>[167,253]</sup> Dabei wird ein Dreikomponentensystem aus Alizarinrot S (ARS), der gewünschten Boronsäure und einem weiteren Diol verwendet, in dem zunächst ARS mit der Boronsäure reagiert und anschließend durch eine Titration des zu untersuchenden Diols von diesem wieder verdrängt wird (Schema 33). Es handelt sich folglich um ein Konkurrenzexperiment.



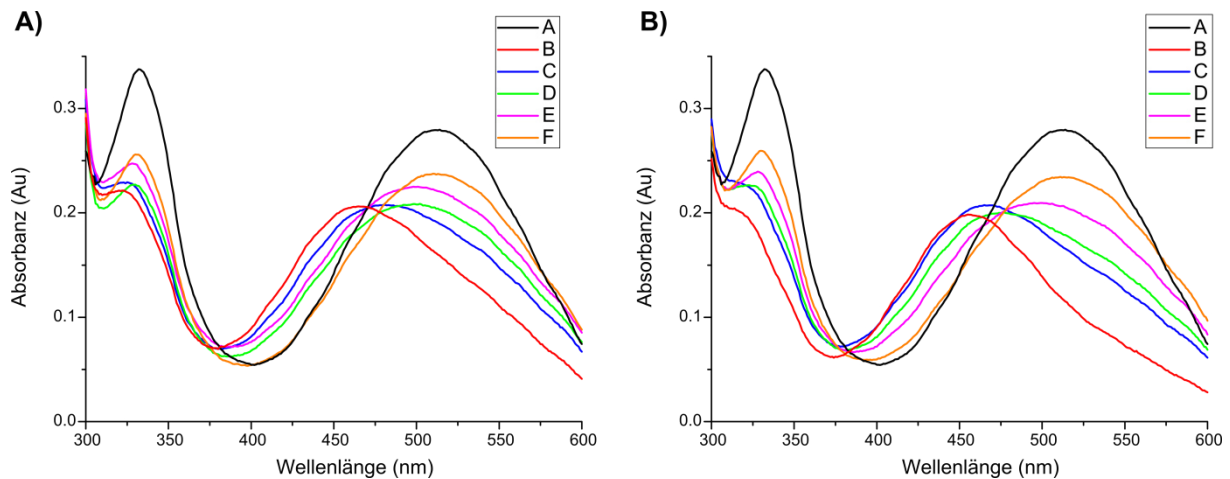
**Schema 33:** Konkurrenzexperiment zwischen ARS und dem zu untersuchenden Diol bei der Bildung der entsprechenden Boronsäureester.

Durch Bildung eines Boronsäureesters zwischen der Boronsäure und ARS kommt es im UV/Vis-Spektrum zunächst, im Vergleich zu freiem ARS, zu einer Verschiebung des Maximums zu einer niedrigeren Wellenlänge. Dies ist auch rein optisch sichtbar, da sich die Lösung von rot nach gelb verfärbt. Durch Zugabe eines Konkurrenzdiols wird ARS wieder freigesetzt und es bildet sich der Boronsäureester mit dem zu untersuchenden Diol. Dadurch ändert sich  $\lambda_{\text{max}}$  wieder zu einer höheren Wellenlänge und die Lösung färbt sich erneut rot. Durch Aufnahme von UV/Vis-Spektren zwischen 300 und 600 nm bei einer Titrationsreihe lässt sich dieser Verlauf verfolgen. Zunächst wurde eine wässrige ARS-Lösung mit den benzoboroxolmodifizierten Peptiden **64** oder **65** titriert. Dabei wurde die Konzentration von ARS in allen Experimenten mit 0,100 mM konstant gehalten. Weiterhin wurden alle UV/Vis-Experimente im wässrigen Phosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4) durchgeführt. Die Titrationsreihe von ARS mit **64** und **65** im Bereich von 0,100 mM bis 1,00 mM ist in Abbildung 47 dargestellt und zeigt anschaulich die Verschiebung des Absorptionsmaximum durch Veresterung von ARS und den synthetisierten benzoboroxolmodifizierten PrP(106-118)-Peptiden.



**Abbildung 47:** UV/Vis-Titration von ARS mit den benzoboroxolmodifizierten Peptiden **64** und **65**. A) UV/Vis-Titration von ARS (im Messansatz 0,100 mM) mit **64**. A: Kontrolle ohne **64**; B: 0,100 mM **64**; C: 0,200 mM **64**; D: 0,400 mM **64**; E: 0,800 mM **64**; F: 1,00 mM **64**. B) UV/Vis-Titration von ARS (im Messansatz 0,100 mM) mit **65**. A: Kontrolle ohne **65**; B: 0,100 mM **65**; C: 0,200 mM **65**; D: 0,400 mM **65**; E: 0,800 mM **65**; F: 1,00 mM **65**.

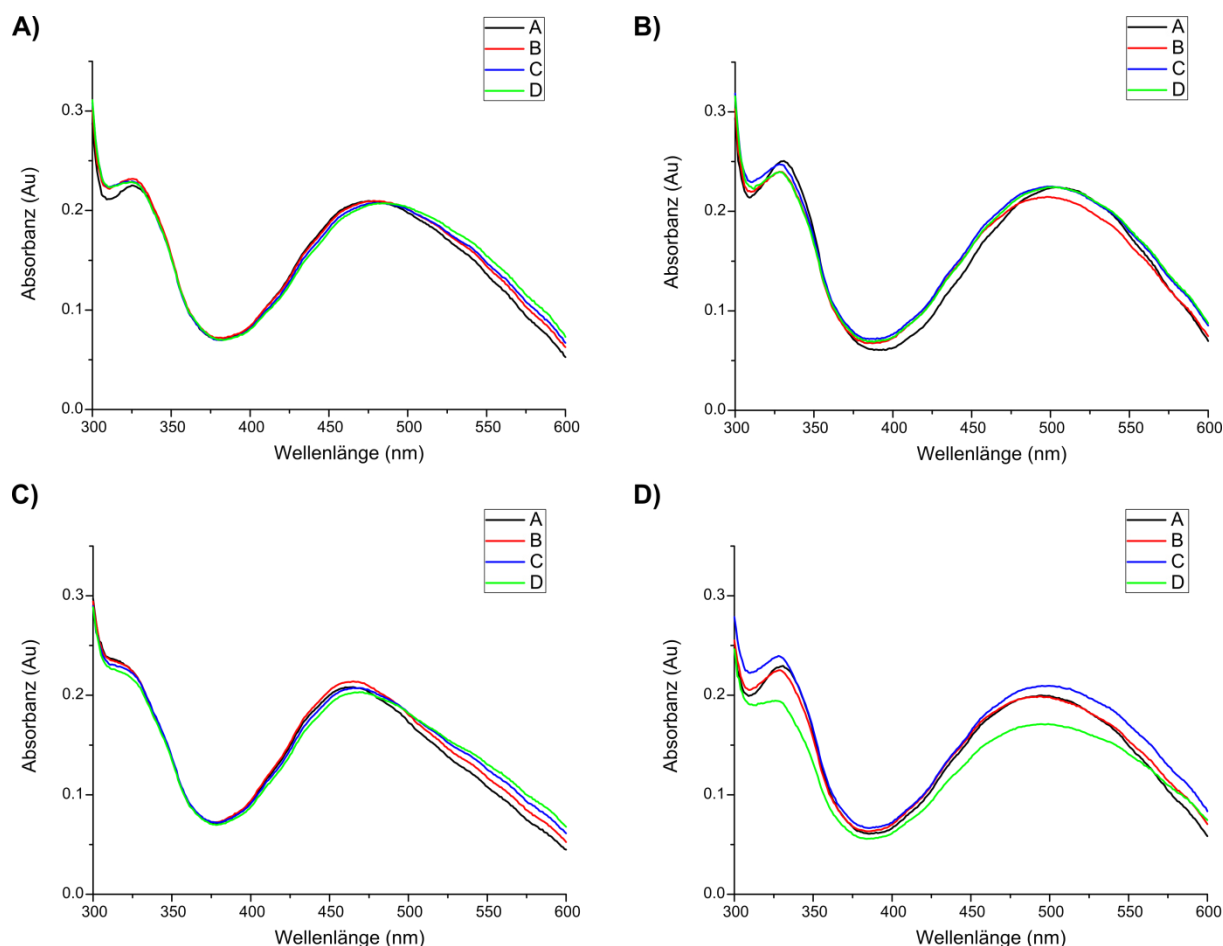
Zur Überprüfung der Veresterung zwischen **64** bzw. **65** und den hot=Tap-Templaten **48** – **51** wurden diese Polyole zu einer Lösung von ARS und dem jeweiligen benzoboroxolmodifizierten Peptid titriert. Dabei wurden bei jeder Titration eine ARS-Konzentration von 0,100 mM und eine konstante Konzentration von 1,00 mM im Ansatz von **64** bzw. **65** verwendet. Die Titrationsreihen der beiden PrP(106-118)-Peptide sind repräsentativ anhand des hot=Tap-Tetramers **50** in Abbildung 48 dargestellt (siehe Experimenteller Teil für alle weiteren UV/VIS-Titrationsreihen).



**Abbildung 48:** UV/Vis Titration von ARS und **64**, bzw. **65** mit dem hot=Tap-Tetramer **50**. A) UV/Vis-Titration von ARS (im Messansatz 0,100 mM) und **64** (im Messansatz 1,00 mM) mit dem hot=Tap-Tetramer **50**. A: reines ARS **50**; B: ARS + **64**; C: 0,100 mM **50**; D: 0,150 mM **50**; E: 0,200 mM **50**; F: 0,300 mM **50**. B) UV/Vis-Titration von ARS (im Messansatz 0,100 mM) und **65** (im Messansatz 1,00 mM) mit dem hot=Tap-Tetramer **50**. A: reines ARS **50**; B: ARS + **65**; C: 0,100 mM **50**; D: 0,150 mM **50**; E: 0,200 mM **50**; F: 0,300 mM **50**.

Die zu beobachtende Verschiebung des Absorptionsmaximums zu einer höheren Wellenlänge bei Zugabe von **50** zeigt deutlich, dass das ARS wieder freigesetzt wird

und eine Reaktion zwischen dem jeweiligen benzoboroxolmodifizierten PrP(106-118)-Peptid und den hot=Tap-Templaten stattfindet. Die Polyolkonzentrationen 0,200 mM und 0,400 mM für **48**, 0,133 mM und 0,266 mM für **49**, 0,100 mM und 0,200 mM für **50** sowie 0,067 mM und 0,133 mM für **51** entsprechen einer Konzentration der vorhandenen Diolbindungsstellen von 0,400 mM und 0,800 mM. Der Vergleich der entsprechenden Spektren zeigt deutlich, dass sich die Template, gemessen an diesen Konzentrationen, sehr ähnlich verhalten (Abbildung 49). Dies bestätigt die Ergebnisse aus den bereits beschriebenen NMR-Messungen, in denen gezeigt wurde, dass bei jedem Templat dieselbe Menge benzoboroxolmodifiziertes Peptid pro Dioleinheit nötig ist, um einen quantitativen Umsatz des entsprechenden Polyols zu erreichen. Wäre dies nicht der Fall, würden sich die UV/Vis-Spektren der Template **48** – **51** bei identischen Konzentrationen der *cis*-Dioleinheiten deutlicher unterscheiden. Beispielsweise würde das Spektrum eines Templats eher dem Spektrum von reinem ARS ähneln, während das Spektrum eines anderen Polyols bei derselben Diolkonzentration dem veresterten ARS ähnlicher wäre.

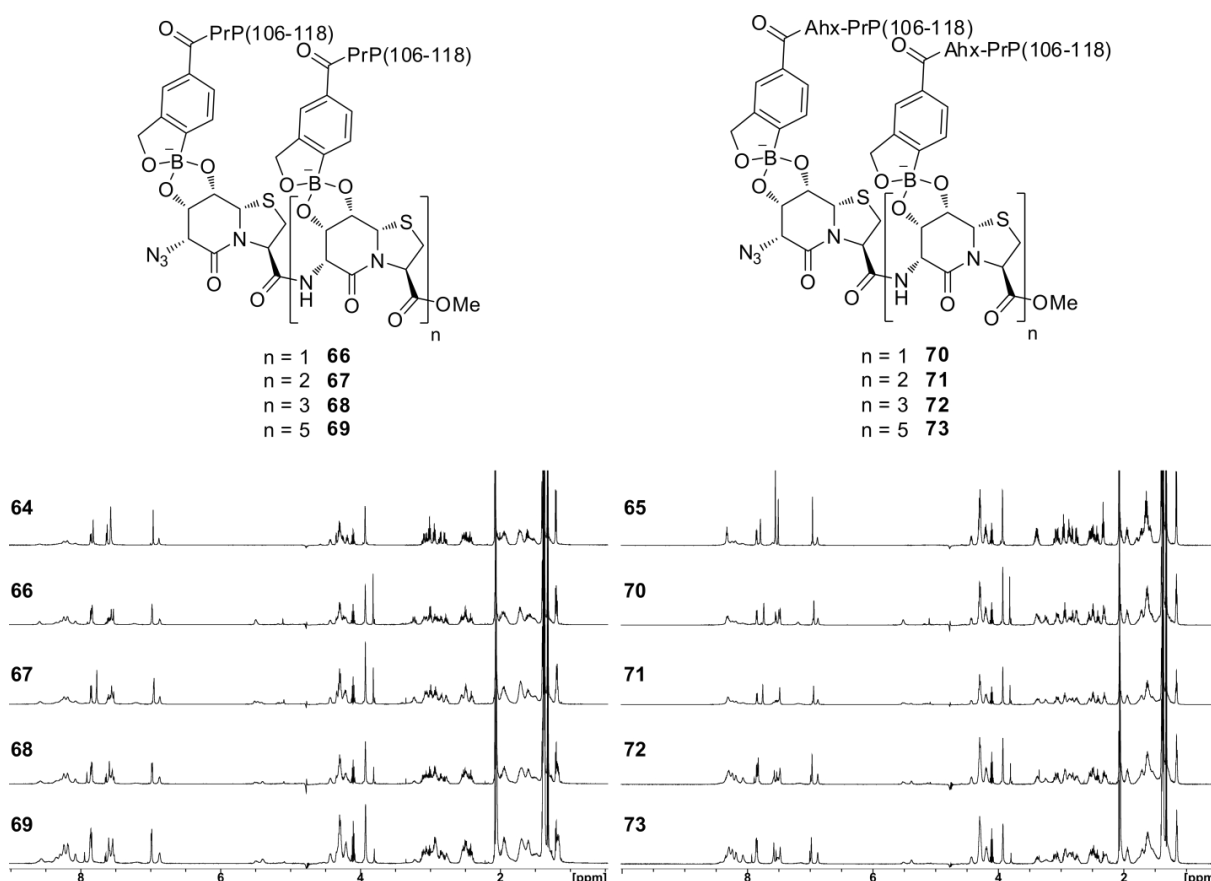


**Abbildung 49:** UV/Vis-Spektren der Titration von ARS (im Messansatz 0,100 mM) und dem Peptid **64** oder **65** (im Messansatz 1,00 mM) mit den hot=Tap-Templaten bei identischen Konzentrationen der Diolenheiten. A) UV/Vis-Spektren von ARS und **64** mit den Polyolen **48** – **51**. Gezeigt sind die Spektren bei denen die Konzentration der Diolenheiten 0,400 mM beträgt. A: 0,200 mM **48**; B: 0,133 mM **49**; C: 0,100 mM **50**; D: 0,067 mM **51**. B) UV/Vis-Spektren von ARS und **64** mit den hot=Tap-Oligomeren **48** – **51**. Gezeigt sind die Spektren bei denen die Konzentration der Diolenheiten 0,800 mM beträgt. A: 0,400 mM **48**; B: 0,266 mM **49**; C: 0,200 mM **50**; D: 0,133 mM **51**. C) UV/Vis-Spektren von ARS und **65** mit den Polyolen **48** – **51**. Gezeigt sind die Spektren bei denen die Konzentration der Diolenheiten 0,400 mM beträgt. A: 0,200 mM **48**; B: 0,133 mM **49**; C: 0,100 mM **50**; D: 0,067 mM **51**. D) UV/Vis-Spektren von ARS und **65** mit den hot=Tap-Templaten **48** – **51**. Gezeigt sind die Spektren bei denen die Konzentration der Diolenheiten 0,800 mM beträgt. A: 0,400 mM **48**; B: 0,266 mM **49**; C: 0,200 mM **50**; D: 0,133 mM **51**.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der dargestellten PrP(106-118)-Oligomere **66** – **69** sowie **70** – **73** haben eine nahezu identische Erscheinung und weisen nur kleine Unterschiede im Vergleich untereinander und mit dem jeweiligen PrP(106-118)-Peptid **64**, bzw. **65** auf (Abbildung 50). Unterschiede zwischen den Oligomeren und dem jeweiligen PrP(106-118)-Peptid finden sich, wie bereits beschrieben, vor allem bei den Signalen des Benzoboroxols, die durch die Veresterung mit dem Templat zustande kommen. Der auffälligste Unterschied zwischen den Oligomeren findet sich in dem Verhältnis zwischen dem Templat und dem verwendeten PrP(106-118)-Peptid. In der grundlegenden Erscheinung des Spektrums, wie beispielsweise der chemischen



Verschiebung bestimmter Protonen, gibt es allerdings keine Änderungen bei größer werdenden PrP(106-118)-Oligomeren und im Vergleich zum entsprechenden monomeren Peptid **64** oder **65**. Dies legt die Vermutung nahe, dass es durch die Erhöhung des Oligomerisierungsgrads zu keiner ausgeprägteren Strukturbildung und damit zu keiner Ausbildung von Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Peptidsträngen kommt.



**Abbildung 50:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1) des Peptids **64** und der entsprechenden Oligomere **66** – **69** (links) sowie des PrP(106-118)-Peptids **65** und den daraus gebildeten Oligomeren **70** – **73** (rechts).

In zukünftigen Arbeiten könnte anstelle des PrP-Peptids in *para*-Position zum Bor eine entsprechenden Substitution am Benzoboroxol in *meta*- oder *ortho*-Position verwendet werden. Durch die daraus folgende andere Ausrichtung der PrP(106-118)-Peptidstränge könnten Wechselwirkungen zwischen diesen gebildet werden. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass es aufgrund von sterischen Gründen gerade bei einem *ortho*-substituierten Benzoboroxol im Vergleich zur Substitution in der *para*-Position zu einem verringerten Umsatz bei der Veresterung mit einem Diol kommen kann. Auch ändert sich der pK<sub>S</sub>-Wert durch ein verändertes

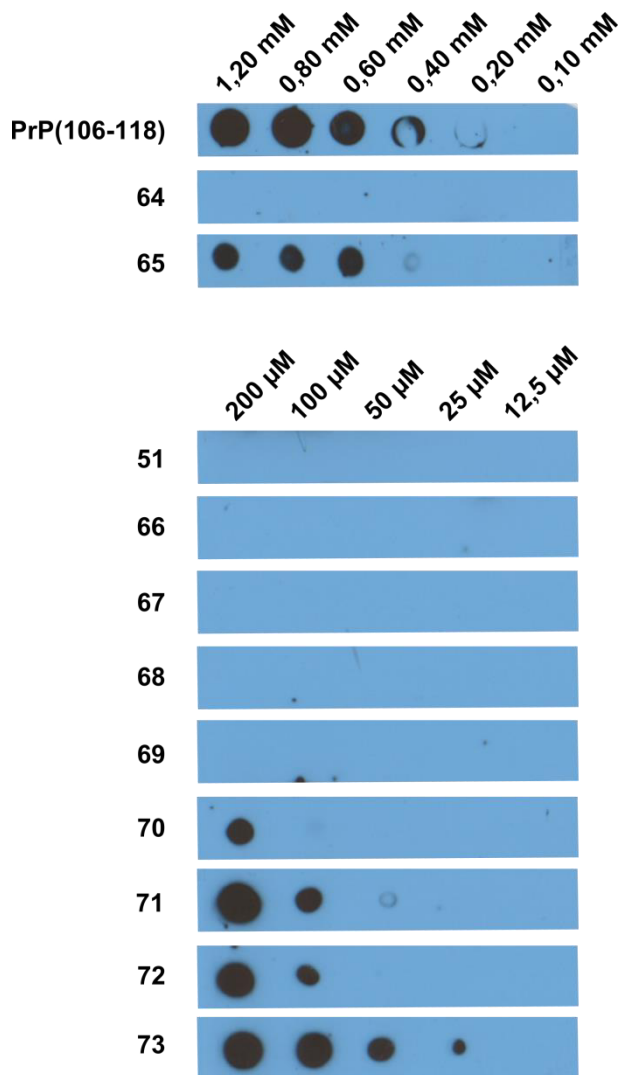
Substitutionsmuster, was ebenfalls einen Einfluss auf die Reaktivität des Benzoboroxols gegenüber Diolen hat. Diese beiden möglichen Einflüsse wurden unter anderem bei einem Vergleich der Boronsäureveresterung von 2-, 3- und 4-Formylphenylboronsäure mit Fruktose und Glukose bereits beobachtet.<sup>[169]</sup>

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Darstellung von Peptidoligomeren über Boronsäureveresterungen an den hot=Tap-Templaten bis zum Hexamer erfolgreich durchgeführt werden konnte. Als Bindungsmotiv wurde das Benzoboroxol verwendet, mit dem PrP(106-118)-Peptide N-terminal modifiziert wurden. Die erfolgreiche Reaktion zu den PrP(106-118)-Oligomeren konnte mittels NMR- und UV/Vis-Spektroskopie bestätigt werden und es zeigte sich, dass pro Diol eines Templates 1,3 Äq. des benzoboroxolmodifizierten PrP(106-118)-Peptids für eine vollständige Veresterung nötig sind.

### 3.3.3. *Dot Blot*-Experimente der PrP(106-118)-Oligomere

Die Anwendbarkeit der benzoboroxolesterbasierenden PrP(106-118)-Oligomere in biomedizinischen Experimenten wurde durch *Frau Albus* aus der Arbeitsgruppe *Dodel* (Fachbereich Medizin, Philipps-Universität Marburg) durch *Dot Blot*-Tests mit dem monoklonalen Maus-Anti-PrP-Antikörper 3F4 untersucht. Dazu wurde das zu untersuchende Oligomer zunächst auf eine Nitrozellulosemembran aufgetragen. Danach erfolgte eine Behandlung der Membran mit dem PrP-Antikörper. Zur Visualisierung des Oligomer-Antikörper-Komplex wurde ein *horseradish peroxidase* (HRP)-Visualisierungskit genutzt. Dieses beinhaltet einen mit Meerrettich-Peroxidase modifizierten sekundären Antikörper (Pferd-anti-Maus). Zugegebenes Luminol wird durch dieses Enzym oxidiert und die daraus resultierende Chemolumineszenz wird zur Belichtung des Films genutzt. Anhand der erhaltenen Intensitäten einer Konzentrationsreihe kann die Affinität der getesteten Verbindungen über eine Konzentrationsreihe qualitativ bestimmt werden. Zur Überprüfung der Aktivität der genutzten Antikörpercharge wurde der natürliche PrP(106-118)-Ausschnitt als Kontrolle verwendet. Als Negativkontrolle diente das hot=Tap-Hexamer **51**. Damit sollte ausgeschlossen werden, dass eine Affinität des Antikörpers gegenüber den Oligomeren auf die Template zurückzuführen ist. Für die *Dot Blot*-Tests der Peptide **64** und **65** wurde eine Höchstkonzentration von 1,2 mM gewählt, da dies der

Konzentration des jeweiligen Peptids bei der Bildung der konzentriertesten Lösung des größten Oligomers (**69** und **73** bei 200  $\mu\text{M}$ ) entspricht. Wie Abbildung 51 zu entnehmen ist, zeigt der Antikörper 3F4 keine Affinität gegenüber dem Templat, aber gegenüber der Positivkontrolle PrP(106-118). Es ist allerdings auch zu erkennen, dass das PrP(106-118)-Peptid **64** und die daraus dargestellten Oligomere **66** – **69** ebenfalls nicht von dem Antikörper 3F4 erkannt werden. Ein Grund dafür könnte die direkte Modifizierung des PrP-Peptids mit dem Benzoboroxol sein, die eine



**Abbildung 51:** Repräsentative Abbildung der *Dot Blot*-Ergebnisse aus drei Experimenten des hot=Tap-Templats **51**, der PrP(106-118)-Peptide **64** und **65** sowie der Oligomere **66** – **73** mit dem Anti-PrP-Antikörper 3F4.

Erkennung durch den Antikörper verhindern könnte. Gestützt wird diese Überlegung durch die positive Erkennung von **65** und den daraus dargestellten Oligomeren **70** – **73** durch den monoklonalen Maus-Anti-PrP-Antikörper 3F4, bei denen zwischen dem Benzoboroxol und dem PrP-Peptid noch Ahx als *Spacer* eingebaut wurde. Theoretisch wäre es ebenfalls denkbar, dass **64** und die entsprechenden Oligomere **66** – **69** nicht an die Membran adsorbieren. Da allerdings **65** von dem Antikörper erkannt wird und damit auch an die Membran bindet, erscheint aufgrund der großen Ähnlichkeit zwischen **64** und **65** eine nicht ausreichende Adsorption von **64** eher unwahrscheinlich. Aus den *Dot Blot*-Tests von **65** und den entsprechenden PrP(106-118)-

Oligomeren **70** – **73** wird ersichtlich, dass größere Oligomere bei niedrigeren Konzentrationen durch den monoklonalen Maus-Anti-PrP-Antikörper 3F4 erkannt werden. Quantitative Rückschlüsse auf die Affinität dieses Antikörpers gegenüber den getesteten

Oligomeren sind allerdings nur schwer möglich, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die dargestellten PrP(106-118)-Oligomere unterschiedlich gut an die Membran adsorbieren. Demnach ist es durchaus möglich, dass nicht die gleichen Mengen der verschiedenen Oligomere an die Membran gebunden sind, was die zu beobachtenden Intensitäten beeinflussen würde. Deshalb sind für das Erscheinungsbild des *Dot Blot*-Tests sowohl die Affinität des Antikörpers gegenüber den getesteten Verbindungen, als auch die Affinität dieser Verbindungen zur Membran verantwortlich. Die erhaltenen Ergebnisse können bedeuten, dass der Antikörper spezifischer die größeren in dieser Arbeit dargestellten Oligomere erkennt. Es wäre allerdings ebenfalls denkbar, dass lediglich die Anzahl der Einzelstränge des PrP(106-118)-Abschnitts entscheidend ist, die bei identischer Konzentration zweier Oligomere bei dem größeren höher ist. Aufgrund der Erkenntnisse aus den Experimenten mit dem Antikörper 3F4 werden zurzeit die Oligomere **70 – 73** für *Dot Blot*-Tests mit nAbs-PrP verwendet. Abschließende Ergebnisse zu diesen Experimenten lagen bis zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit nicht vor. Die Erkenntnisse aus den Experimenten mit dem Antikörper 3F4 zeigen aber, dass die benzoboroxolesterbasierenden PrP(106-118)-Oligomere als Mimetika für die frühen Spezies des Aggregationsprozesses des Prion-Proteins angesehen werden können. Daraus folgend stellt die in dieser Arbeit entwickelte Methode eine geeignete Möglichkeit dar einheitliche Oligomere von Ausschnitten aus aggregationsfreudigen Peptiden oder Proteinen zu erhalten. Der Aufwand ist im Vergleich zur klassischen irreversiblen Bindungsbildung wesentlich geringer und erlaubt auch die Darstellung von größeren Oligomeren als es mit der Methode von *Dr. Roeder* möglich war. In weiterführenden Studien könnten die in dieser Arbeit dargestellten Oligomere auf ihre Struktur-Affinitäts-Beziehung zu verschiedenen Antikörpern und auf ihre Zytotoxizität auf Nervenzellen untersucht werden.

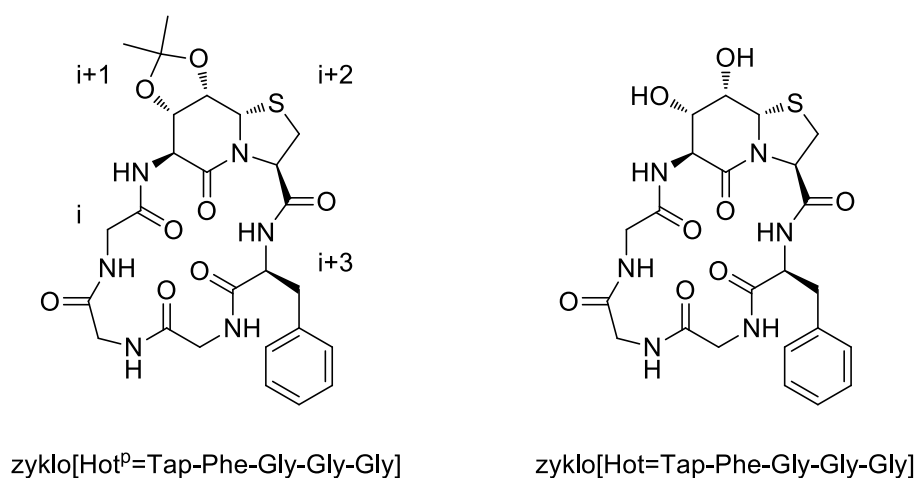
Abschließend lässt sich sagen, dass es gelungen ist PrP(106-118)-Oligomere bis zum Hexamer über Boronsäureveresterungen an *hot=Tap*-Polyolen mit einem Benzoboroxol als Bindungsmotiv im wässrigen Medium darzustellen. Hinweise auf eine ausgeprägtere Strukturbildung bei größer werdenden Oligomerisierungsgrad konnten nicht beobachtet werden. Für weitere strukturelle Untersuchungen könnten, wie bereits erwähnt, Benzoboroxole verwendet werden, in denen sich das Peptid in *meta*- oder *ortho*-Stellung zum Bor befindet. Dies würde zu einer anderen

Ausrichtung der Peptidstränge relativ zum Templat führen. Unabhängig von möglichen Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Peptidsträngen würden sich die daraus resultierenden Oligomere in jedem Fall von den in dieser Arbeit synthetisierten PrP(106-118)-Oligomeren strukturell unterscheiden. Die in der Arbeitsgruppe *Dodel* von Frau *Albus* durchgeführten *Dot Blot*-Tests zeigen deutlich, dass die über Boronsäureveresterung dargestellten PrP(106-118)-Oligomere für biomedizinische Experimente prinzipiell geeignet sind. Allerdings führt eine direkte Modifizierung des N-Terminus des PrP-Peptids mit dem Benzoboroxol zu keiner Erkennung durch den genutzten Antikörper 3F4. Um eine Bindung dieses Antikörpers an die Oligomere zu ermöglichen genügt ein Einbau von Ahx zwischen dem N-Terminus und dem Benzoboroxol als *Spacer*. Weitere *Dot Blot*-Tests mit den Oligomeren werden zurzeit mit den nAbs-PrP durchgeführt. Darüber hinaus könnten in weiterführenden Arbeiten Untersuchungen zur Zytotoxizität der PrP(106-118)-Oligomere auf Nervenzellen durchgeführt werden. Weiterhin könnten, durch geeignete Modifikation zur Immobilisierung an einen polymeren Träger, die in dieser Arbeit dargestellten oder ähnliche Oligomere genutzt werden, um Autoantikörper aus IVIg zu isolieren. Zusätzlich könnte dieses System auch mit anderen Peptidsequenzen, wie Ausschnitten aus dem A $\beta$ -Peptid, zur Darstellung von Peptidoligomeren mit vorgegebenem Oligomerisierungsgrad angewendet werden.

### 3.4. Der hot=Tap-Baustein als *turn*-Mimetikum

Für den Dipeptidbaustein Hot=Tap wurden in den vergangenen Jahren viele Untersuchungen zu seinen Eigenschaften als  $\beta$ -*turn*-Mimetikum durchgeführt.<sup>[206,207,210–212]</sup> Zum einen konnte diese Verbindung erfolgreich in eine Variante des Foldon-Miniproteins eingebaut werden. Zum anderen wurden die *turn*-induzierenden Eigenschaften dieses Bausteins in Konkurrenzexperimenten zu dem von *Sato* und *Nagai* entwickelten bizyklischen *turn*-Dipeptidbaustein (BTD)<sup>[254]</sup> in zyklischen Hexapeptiden untersucht.<sup>[206,207]</sup> In weiterführenden Untersuchungen konnte der Hot=Tap-Baustein genutzt werden, um den isolierten  $\beta$ -*hairpin* des Foldons in Lösung zu stabilisieren und damit seine Faltungspopulation zu erhöhen.<sup>[210,212]</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, wie sich der hot=Tap-Baustein, im Vergleich zum Dipeptidbaustein Hot=Tap, als *turn*-Mimetikum eignet. Dazu wurden zunächst als Modellsysteme die zyklischen Hexapeptide zyκλο[hot<sup>P</sup>=Tap-Phe-Gly-Gly-Gly] (**76**) und die entschützte Variante zyκλο[Hot=Tap-Phe-Gly-Gly-Gly] (**77**) gewählt. Die entsprechenden Peptide mit dem  $\beta$ -*turn*-Mimetikum Hot=Tap wurden bereits in früheren Arbeiten synthetisiert und konformationell untersucht.<sup>[206]</sup> Dabei konnte festgestellt werden, dass der Dipeptidbaustein die sogenannte „kurze Seite“, also die Positionen  $i+1$  und  $i+2$  besetzt, was ein  $\beta$ -*turn*-artiges Strukturmotiv dieser Verbindung zeigt (Abbildung 52).



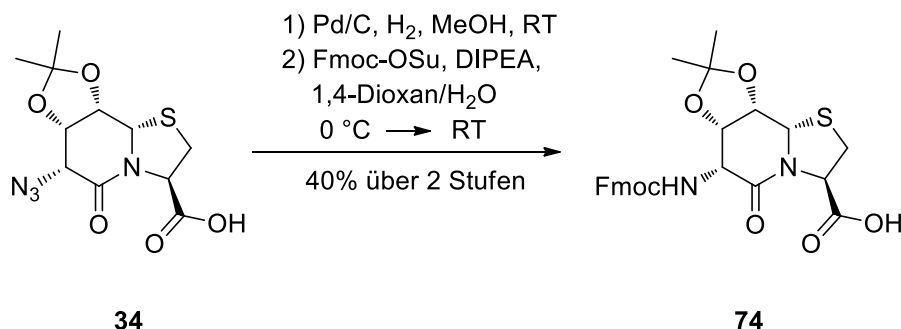
**Abbildung 52:** Strukturformeln der zyklischen Hexapeptide zyκλο[Hot<sup>P</sup>=Tap-Phe-Gly-Gly-Gly] (*links*) und zyκλο[Hot=Tap-Phe-Gly-Gly-Gly] (*rechts*) sowie die Bezeichnung der Aminosäurepositionen.

Anhand der zyklischen Hexapeptide **76** und **77** sollte untersucht werden, ob diese Positionen ebenfalls von dem Dipeptidbaustein hot=Tap eingenommen werden oder ob eher die „lange Seite“, also die Positionen  $i$  und  $i+1$ , bevorzugt wird. Diese Besetzung wurde bereits bei zyklischen Hexapeptiden, die L,L- oder D,L-7,5-bizyklische Thiazolidinlactame enthalten, gefunden.<sup>[219,255–257]</sup>

### 3.4.1. Synthese der zyklischen Hexapeptide mit einem hot=Tap-Baustein

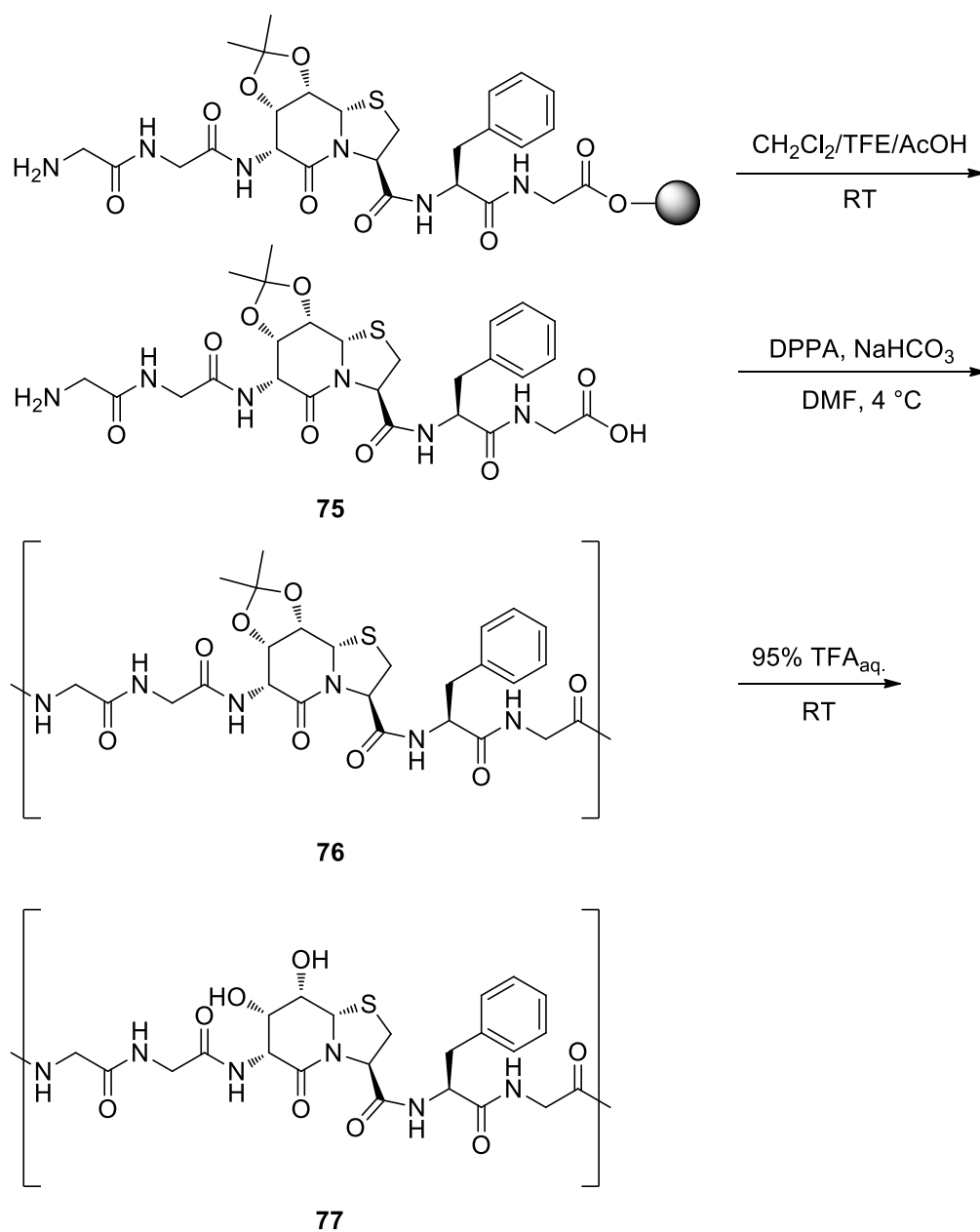
Die Synthese des linearen Vorläufers H-Gly-Gly-hot<sup>P</sup>=Tap-Phe-Gly-OH (**75**) wurde mit der Fmoc-Strategie mittels manueller Festphasenpeptidsynthese durchgeführt. Dazu musste zunächst der Baustein Fmoc-hot<sup>P</sup>=Tap-OH (**74**) synthetisiert werden. Im ersten Schritt wurde die Azidgruppe von **34** mit Palladium auf Kohle unter H<sub>2</sub>-

Atmosphäre hydriert. Die erhaltene Aminogruppe wurde im Anschluss unter Verwendung von Fmoc-OSu geschützt (Schema 34).



**Schema 34:** Synthese des Fmoc-Bausteins **74** ausgehend von **34** über eine Hydrierung des Azids und anschließender Fmoc-Schützung.

Nach der Synthese des linearen Vorläufers **75** mittels manueller Festphasenpeptidsynthese an 2-Chlortriethylchlorid-Polystyrolharz und der Abspaltung vom Harz durch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFE/AcOH 7:2:1 wurde dieser durch Verwendung von DPPA und NaHCO<sub>3</sub> zu **76** zyklisiert (Schema 35). Die Entfernung der Acetonidgruppe erwies sich, wie für das hot<sup>P</sup>=Tap-Monomer **17** und das hot<sup>P</sup>=Tap-Dimer **36**, als schwierig. Erst nach 15-maliger Behandlung mit 95% TFA<sub>aq.</sub> konnte ein nahezu vollständiger Umsatz zum zyklischen Hexapeptid **77** mittels RP-HPLC beobachtet werden. Sowohl **76** als auch **77** wurden über semi-präparativer RP-HPLC gereinigt.

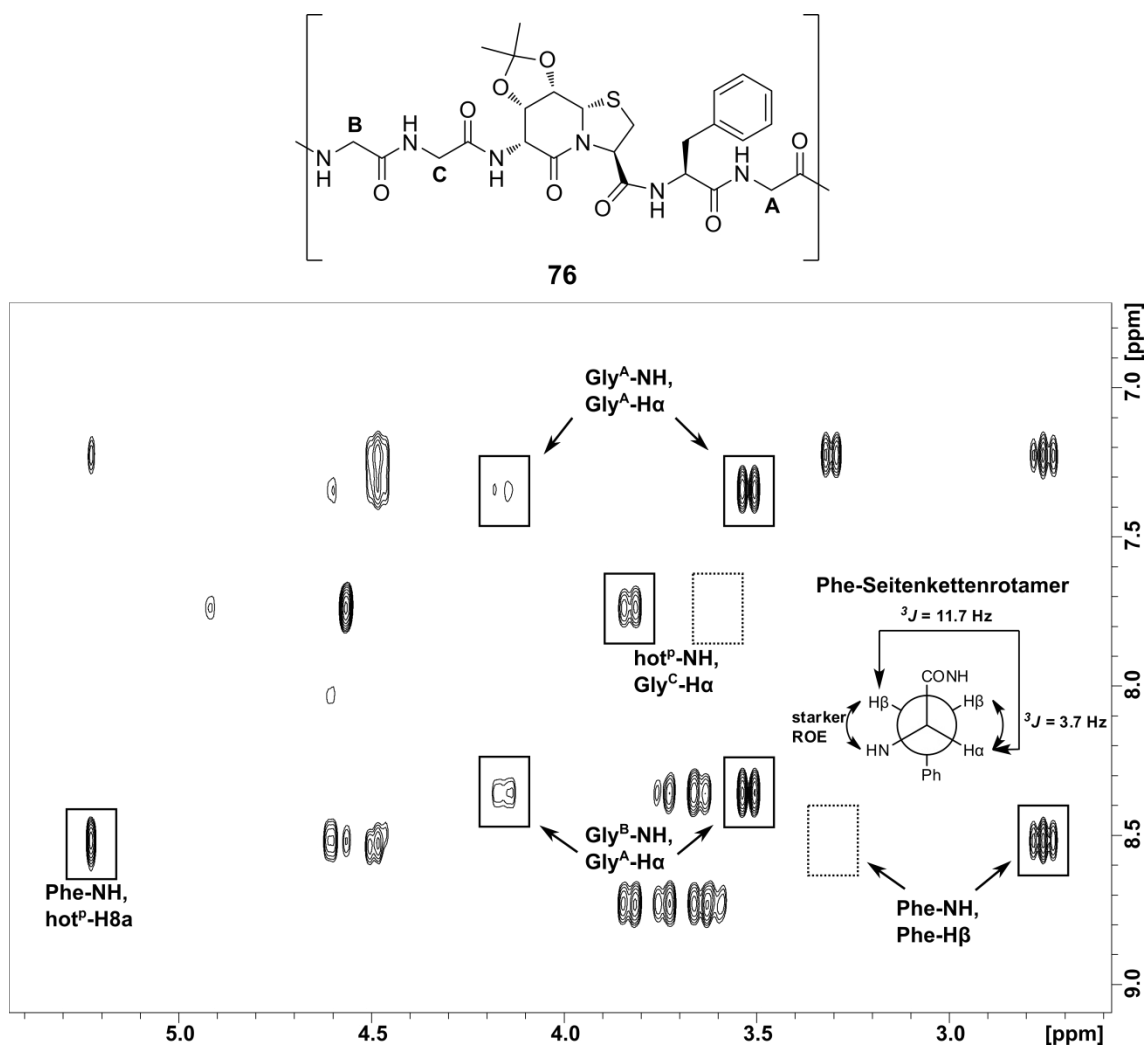


**Schema 35:** Synthese der beiden zyklischen Hexapeptide **76** und **77** über manuelle SPPS an 2-Chlortritylchlorid-Polystyrolharz, anschließender Zyklisierung in Lösung mit DPPA und  $\text{NaHCO}_3$  sowie abschließender Entfernung der Acetonidgruppe durch 15-malige Behandlung mit 95%  $\text{TFA}_{\text{aq}}$ .



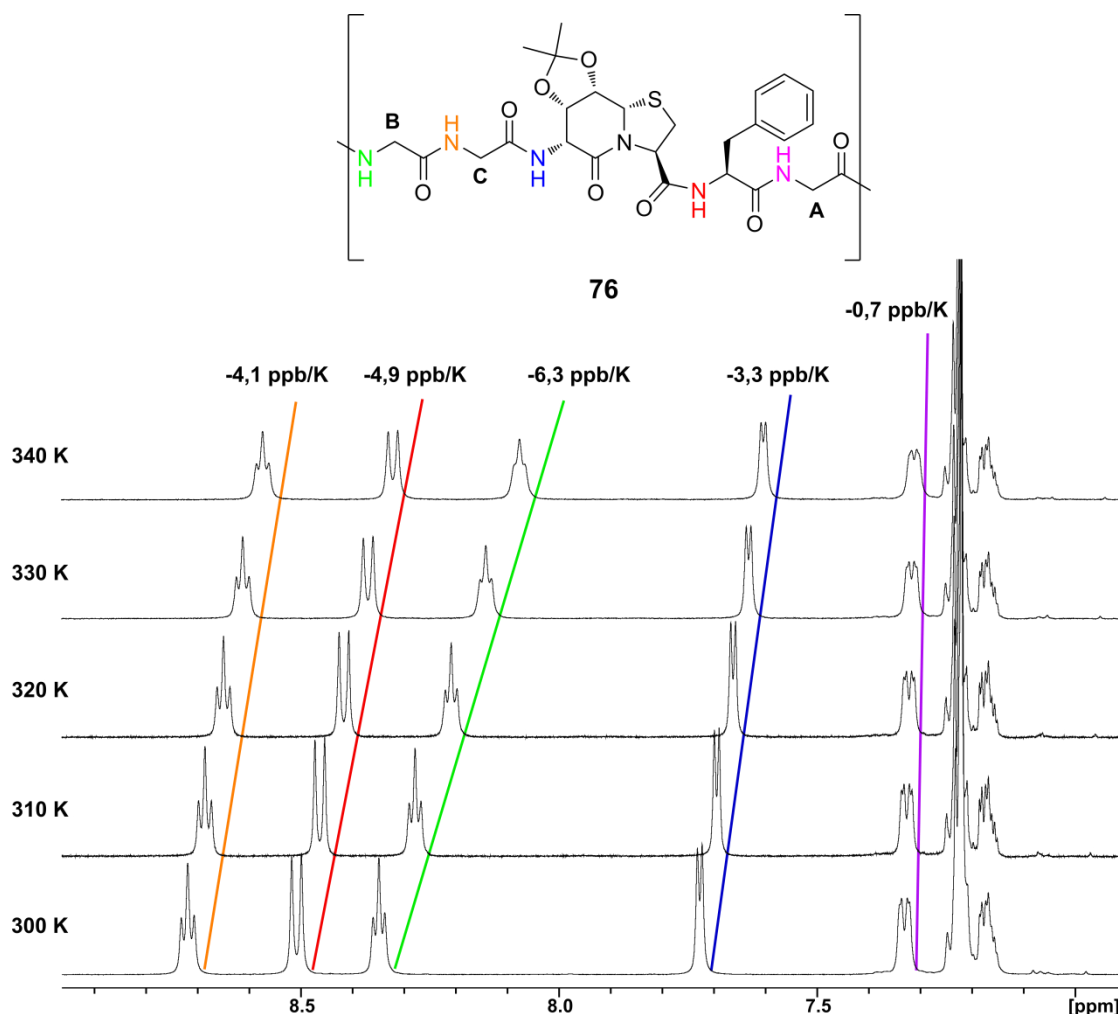
### 3.4.2. Konformationsanalyse der zyklischen Hexapeptide mit einem hot=Tap-Baustein

Die Untersuchung der Konformation erfolgte zunächst durch NMR-spektroskopische Methoden. Durch Auswertung des ROESY-Spektrums von **76** lässt sich vermuten, dass das amidische Proton des Phenylalanins zum Inneren des Zyklopeptids orientiert ist, da ein deutlicher ROE-Kontakt zwischen Phe-NH und hot<sup>p</sup>-H8a beobachtet wurde (Abbildung 53). Bei einer Orientierung des Protons nach Außen sollte ein so deutliches Signal im Spektrum nicht auftreten. Weiterhin war es mit Hilfe der ROE-Kontakte zwischen Phe-NH und den beiden Phe-H $\beta$  sowie der  $^3J_{H\alpha,H\beta}$ -Kopplungskonstanten möglich das Hauptseitenkettenrotamer des Phenylalanins zu bestimmen. So zeigen die  $^3J_{H\alpha,H\beta}$ -Kopplungskonstanten von 11.7 Hz und 3.7 Hz deutlich das Vorliegen einer *trans-gauche*-Anordnung an. Zusätzlich lassen sich ein starker und ein nicht vorhandener ROE-Kontakt zwischen Phe-NH und den beiden Phe-H $\beta$  nur mit dem in Abbildung 53 gezeigten Rotamer erklären. Darüber hinaus sind die beiden  $^3J_{NH,H\alpha}$ -Kopplungskonstanten des Gly<sup>A</sup> nicht wie bei Gly<sup>B</sup> und Gly<sup>C</sup> etwa gleich groß, sondern mit Werten von 7.8 Hz und 2.8 Hz deutlich verschieden. Auch die entsprechenden ROE-Signale weisen eine deutlich unterschiedliche Intensität auf. Die Analyse der  $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten von hot<sup>p</sup> zeigte deutlich, dass der  $\delta$ -Valerolactamring die Wannenkonformation einnimmt. Für den Thiaprolinring wurden  $^3J_{H2,H3}$ -Kopplungskonstanten von 7.8 Hz und 2.8 Hz bestimmt. Diese Werte weichen etwas von den entsprechenden Kopplungskonstanten des Monomers **17** ab und deuten auf zumindest leicht unterschiedliche konformationelle Eigenschaften in Lösung hin. Dies könnte durch den Einbau des Bausteins in ein kleines zyklisches Peptid begründet sein.



**Abbildung 53:** Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum (500 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ ) von **76**. Hervorgehoben sind die für die Struktur interessanten Signale. Auch fehlende Signale (gestrichelte Kästchen) sind markiert, sofern sie zur Ermittlung relevanter Daten genutzt werden können. Die Nomenklatur der Glycine wurde analog zu der Arbeit von Dr. Eckhardt vorgenommen.<sup>[206]</sup>

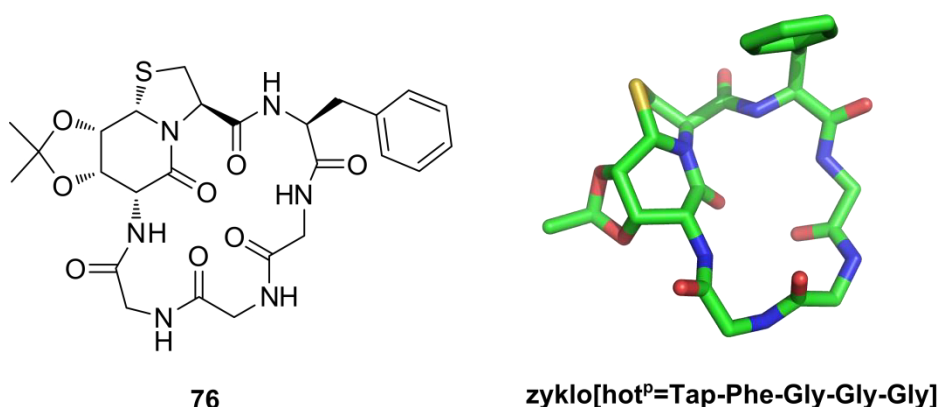
Besonders aufschlussreich für die Bestimmung der eingenommenen Positionen des hot<sup>P</sup>=Tap-Bausteins im zyklischen Hexapeptid war die Analyse der NH-Temperaturgradienten, die bei der Identifizierung von in Wasserstoffbrückenbindungen involvierten Amidprotonen hilfreich ist. Die Gradienten wurden durch NMR-Messungen von 300 K – 340 K in 10 K-Schritten bestimmt (Abbildung 54).



**Abbildung 54:**  $^1\text{H}$ -NMR-Temperaturreihe (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) von **76** im Bereich von 300 – 340 K. Das zu jedem einzelnen Signal gehörige Amidproton ist in der abgebildeten Strukturformel farblich markiert.

Für die chemische Verschiebung des  $\text{Gly}^{\text{A}}\text{-NH}$  wurde eine kleine Temperaturabhängigkeit bestimmt (Abbildung 54). Dies spricht für eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen  $\text{Gly}^{\text{A}}\text{-NH}$  und  $\text{hot}^{\text{P}}\text{-C=O}$  und deutet darauf hin, dass  $\text{hot}^{\text{P}}=\text{Tap}$  die Positionen  $i$  und  $i+1$ , also die „lange Seite“, besetzt. Würde der Baustein die Positionen  $i+1$  und  $i+2$  einnehmen, müsste die chemische Verschiebung des  $\text{Phe-NH}$ , und nicht die des  $\text{Gly}^{\text{A}}\text{-NH}$ , eine kleine Temperaturabhängigkeit aufweisen. Dies würde auf eine Wasserstoffbrücke zwischen  $\text{Phe-NH}$  und  $\text{Gly}^{\text{C}}\text{-C=O}$  hindeuten, die nur zustande kommt, wenn sich  $\text{hot}^{\text{P}}=\text{Tap}$  in der „kurzen Seite“ befindet. Der Temperaturgradient von  $-4,9 \text{ ppb/K}$  für  $\text{Phe-NH}$  deutet allerdings auf keine Wasserstoffbrücke hin, an der dieses Proton beteiligt ist. Demnach scheint der  $\text{hot}^{\text{P}}=\text{Tap}$ -Baustein kein vergleichbares  $\beta\text{-turn}$ -Mimetikum wie das Epimer  $\text{Hot}^{\text{P}}=\text{Tap}$  zu sein.

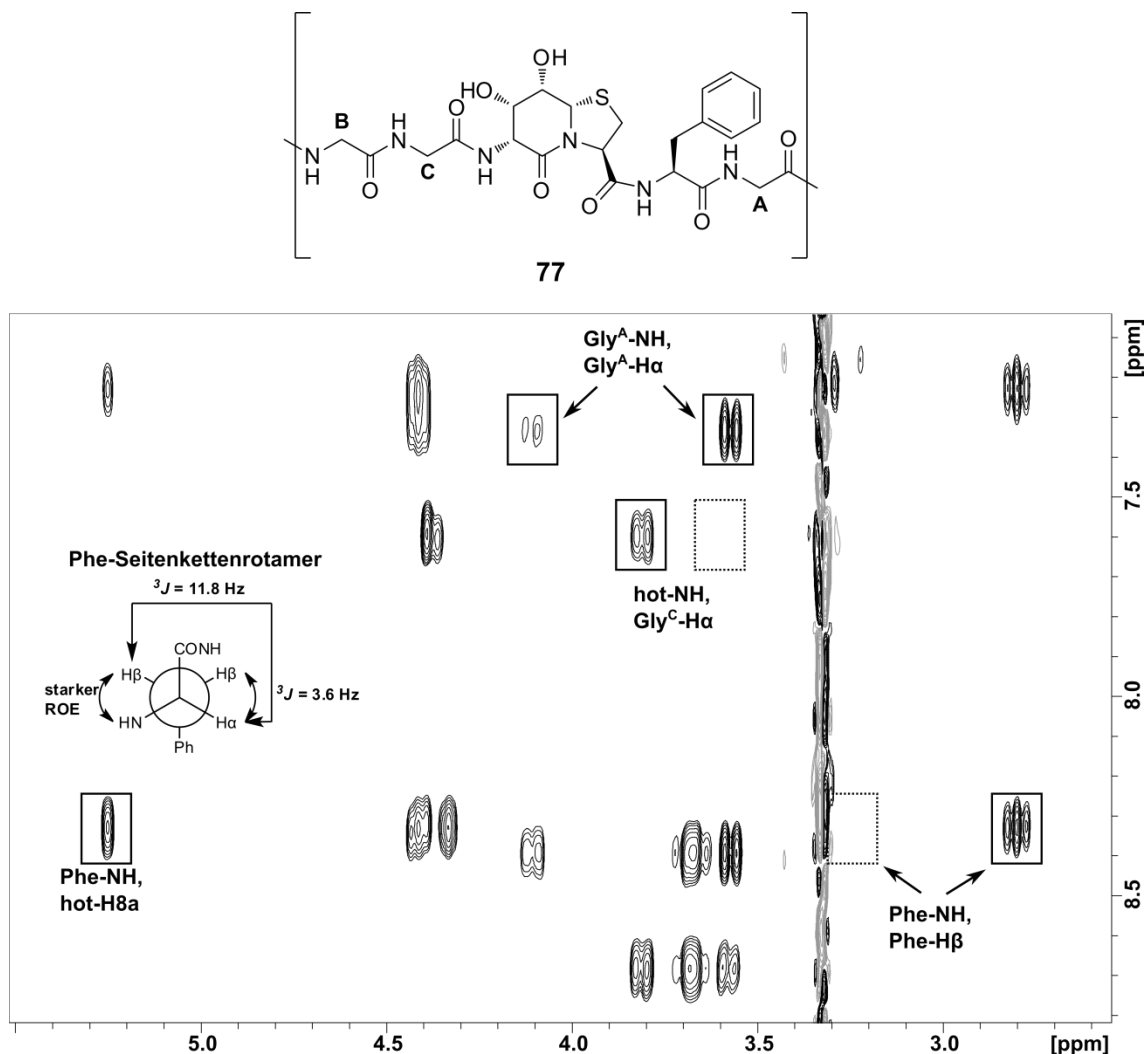
Es ist weiterhin gelungen **76** mit Hilfe der Diffusionskristallisation (*vapour-diffusion method*) zu kristallisieren und die Struktur des zyklischen Hexapeptids zu lösen (CCDC: 1477581, Abbildung 55). Wie zu erwarten war, nimmt der  $\delta$ -Valerolactamring die Wannenkonformation ein. Der Thiaprolinring hingegen nimmt eine *twisted S-endo-C2-exo*-Konformation ein. Diese lässt sich zwar mit den  $^3J_{H2,H3}$ -Kopplungskonstanten in Einklang bringen, jedoch bestätigt es auch das anhand dieser Kopplungskonstanten vermutete unterschiedliche konformationelle Verhalten des Thiaprolinrings in Lösung im Vergleich zum Monomer **17**, bei dem eine C2-*exo*-Konformation gefunden wurde. Weiterhin lässt sich anhand der Kristallstruktur deutlich erkennen, dass der  $\text{hot}^{\text{P}}=\text{Tap}$ -Baustein, genauso wie einige 7,5-bizyklische Thiazolidinlactame,<sup>[255,256]</sup> die „lange Seite“ besetzt und sich daher nicht wie das Epimer  $\text{Hot}^{\text{P}}=\text{Tap}$  in den Positionen  $i+1$  und  $i+2$  befindet.<sup>[206]</sup> Die Orientierungen der Amidprotonen im Festkörper und daraus folgernd mögliche Wasserstoffbrückenbindungen passen sehr gut zu den bestimmten NH-Temperaturgradienten. Die Ausrichtung der Phe-Seitenkette in der Kristallstruktur spiegelt allerdings die gefunden NMR-Daten nicht wieder. Nach den ermittelten  $^3J_{H\alpha,H\beta}$ -Kopplungskonstanten und den beobachteten ROE-Kontakten zwischen NH und H $\beta$  des Phenylalanins wäre ein Seitenkettenwinkel von etwa  $X_1 = -60^\circ$  zu erwarten gewesen. Dieser Winkel beträgt im Festkörper allerdings  $X_1 = +54^\circ$ , was in Lösung  $^3J_{H\alpha,H\beta}$ -Kopplungskonstanten mit einem Wert von  $< 4$  Hz entsprechen würde.



**Abbildung 55:** Strukturformel und Kristallstruktur von **76** (CCDC: 1477581). Aus Gründen der Übersicht ist das mit kristallisierte fehlgeordnete Methanolmolekül nicht gezeigt.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung des entschützten zyklischen Hexapeptids **77** lieferte nahezu identische Ergebnisse wie für den geschützten Vorläufer **76**. Im ROESY-Spektrum von **77** kann ebenfalls ein deutliches Signal zwischen Phe-NH und

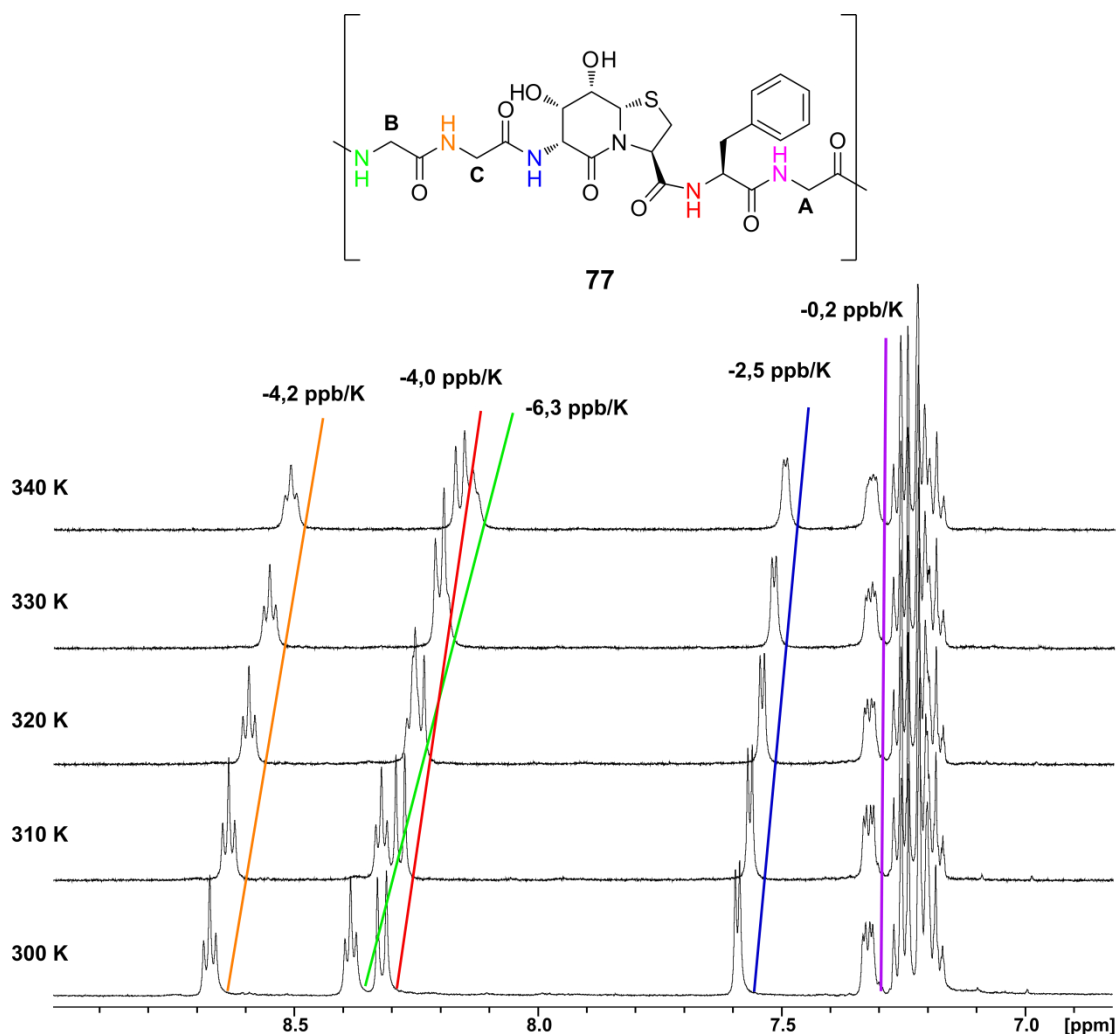
hot<sup>P</sup>-H8a beobachtet werden, was die Orientierung des Phe-NH ins Innere des Zyklus vermuten lässt (Abbildung 56). Weiterhin deuten die erhaltenen Daten auf dasselbe Seitenkettenrotamer des Phenylalanins wie bei **76** hin. Ein auffälliger Unterschied in den NMR-Daten stellen die bestimmbareren  $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten des hot=Tap im Vergleich zum hot<sup>P</sup>=Tap dar. Diese deuten die bereits für die Monomere **F6** und **18** beschriebene höhere Flexibilität des bizyklischen Bausteins an.



**Abbildung 56:** Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum (500 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ ) von **77**. Markiert und beschriftet sind für die Struktur interessante Signale. Auch fehlende Signale (gestrichelte Markierung) sind hervorgehoben, sofern sie zur Ermittlung relevanter Daten genutzt werden können.

Die ermittelten Temperaturgradienten der Amidprotonen von **77** weisen im Vergleich zu den entsprechenden Gradienten von **76** sehr ähnliche Werte auf (Abbildung 57). Demnach wurde erneut ein positiverer Temperaturgradient für Gly<sup>A</sup>-NH bestimmt, was wiederum zeigt, dass Gly<sup>A</sup> die Position  $i+3$  einnimmt und somit hot=Tap die

Positionen  $i$  und  $i+1$  besetzt. Der Temperaturgradient von hot-NH mit einem Wert von  $-2.5$  ppb/K deutet auf eine Wasserstoffbrückenbindung zu Gly<sup>A</sup>-C=O hin, die sich ebenfalls anhand der Kristallstruktur für **76** vermuten lässt.



**Abbildung 57:**  $^1\text{H}$ -NMR-Temperaturreihe (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) von **77** im Bereich von 300 – 340 K. Das zu jedem einzelnen Signal gehörige Amidproton ist in der abgebildeten Strukturformel farblich markiert.

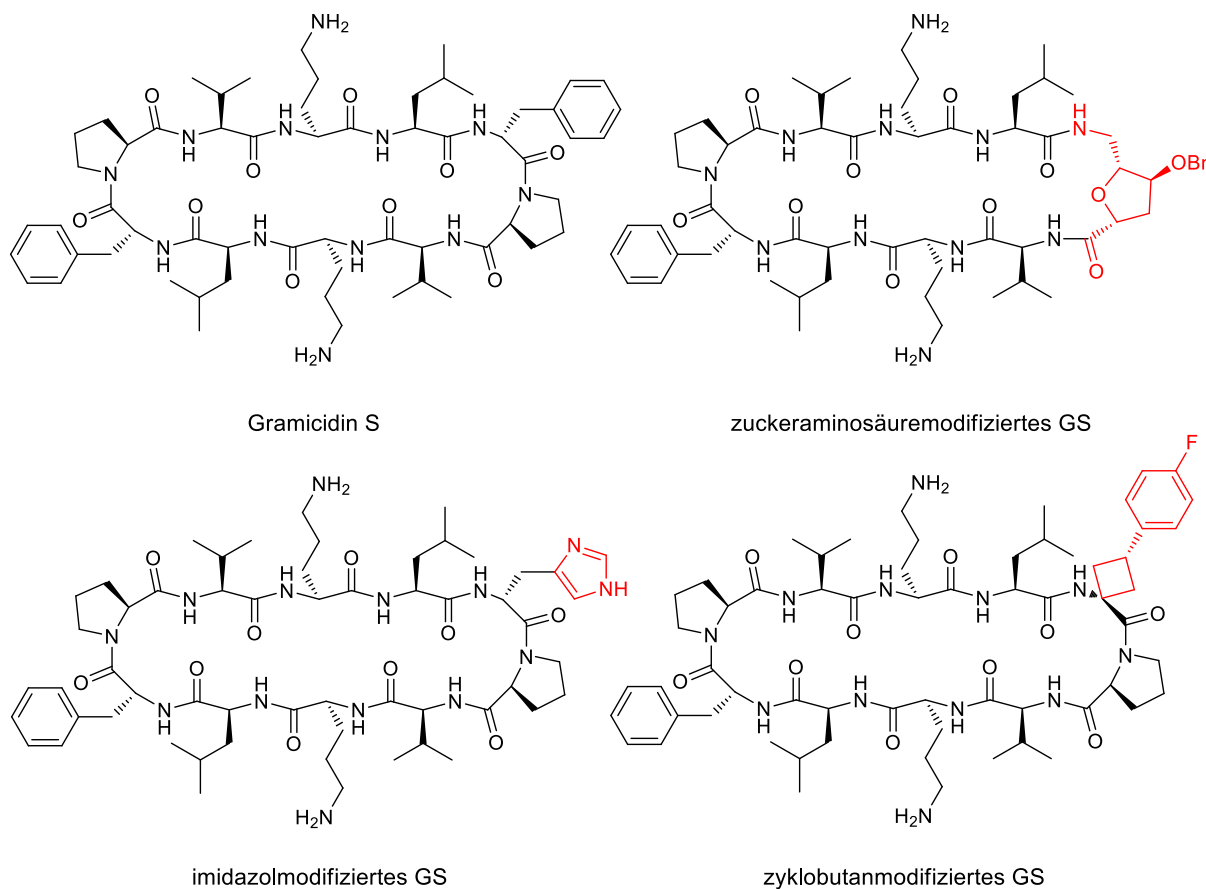
Anhand der Daten für die zyklischen Hexapeptide **76** und **77** konnte gezeigt werden, dass sich der hot=Tap-Baustein nicht wie das Epimer Hot=Tap verhält und die „lange Seite“ in den Hexapeptiden besetzt. Somit besitzt das hot<sup>P</sup>=Tap und das hot=Tap kein  $\beta$ -turn-artiges Strukturmotiv wie Hot=Tap. Dennoch wurde im Folgenden untersucht, ob sich dieser Baustein eignet, um einen natürlichen *turn* bestehend aus einer D- und einer L-Aminosäure zu ersetzen. Als Leitstruktur wurde dabei das zyklische  $\text{C}_2$ -symmetrische Dekapeptid Gramacidin S, welches zwei Typ II'  $\beta$ -turns bestehend aus einem D-Phe und einem Pro aufweist, ausgewählt. Im folgenden

Abschnitt wird die Synthese, die Strukturaufklärung sowie die antimikrobiellen Aktivitäten der Gramicidin S-Derivate beschrieben und diskutiert.

### 3.4.3. Synthese, Strukturaufklärung und antimikrobielles Profil von einem hot<sup>P</sup>=Tap-Derivat des Gramicidin S

Gramicidin S (GS) ist ein zyklisches Dekapeptid mit der Sequenz zyκλο(Pro-Val-Orn-Leu-D-Phe)<sub>2</sub> und gehört zur Klasse der kationischen antimikrobiellen Peptide mit membranzerstörenden Eigenschaften.<sup>[258–261]</sup> Die Struktur dieses Peptids wird aus einem antiparallelen  $\beta$ -Faltblatt, bestehend aus Val-Orn-Leu, und zwei D-Phe-Pro  $\beta$ -turns gebildet (Abbildung 58). Die Seitenketten der Valine und Leucine zeigen dabei in die eine, während die der beiden Ornithine in die andere Richtung orientiert sind.<sup>[262,263]</sup> Dies ist der Grund für den amphiphilen Charakter von GS, der entscheidend für die Wirkweise dieses Peptids auf eine Zellmembran ist. Für kationische amphiphile und antibiotische Peptide wird dabei im Allgemeinen angenommen, dass es zunächst zu elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem anionischen Teil von Phospholipiden und den kationischen Seitenketten des Peptids kommt. So ist es auch nicht verwunderlich, dass in Modellsystemen GS stärker mit Phospholipiden, die rein negativ geladene Kopfgruppen haben, interagiert, als mit entsprechenden zwitterionischen Systemen.<sup>[258,259]</sup> Weiterhin kann es zum Eindringen des Peptids in die Membran und somit zur Ausbildung hydrophober Wechselwirkungen zwischen dem Peptid und den Alkylketten der Phospholipide kommen, was zur Störung der Phospholipidanordnung führt.<sup>[258,262–264]</sup> Als zusätzliches mögliches Target von GS wurde von *Mogi et al.* die *bd*-Typ Chinol-Oxidase diskutiert.<sup>[265]</sup> GS zeigt gegen eine Vielzahl von Gram-positiven und -negativen Bakterien sowie gegen einige pathogene Pilze eine antibiotische Wirkung.<sup>[266,267]</sup> Allerdings weist es auch eine hämolytische Aktivität auf, weshalb lediglich lokale Anwendungen möglich sind. Da allerdings Bakterien nicht so leicht Resistenzen gegen diese Art Antibiotika entwickeln können,<sup>[268]</sup> dient GS als interessante Leitstruktur für die Entwicklung von Derivaten mit einer hohen Wirkung gegen Bakterien, aber einer reduzierten Toxizität für den Menschen. Aus diesem Grund finden sich in der Literatur viele modifizierte Derivate des GS. Neben Ringerweiterungen<sup>[269,270]</sup> wurden sowohl Aminosäuren aus dem  $\beta$ -Faltblatt ausgetauscht,<sup>[271–273]</sup> als auch Modifizierung in den  $\beta$ -turns vorgenommen.<sup>[274–285]</sup> In

Abbildung 58 sind einige Beispiele von GS-Derivaten mit einem modifizierten  $\beta$ -turn gezeigt.



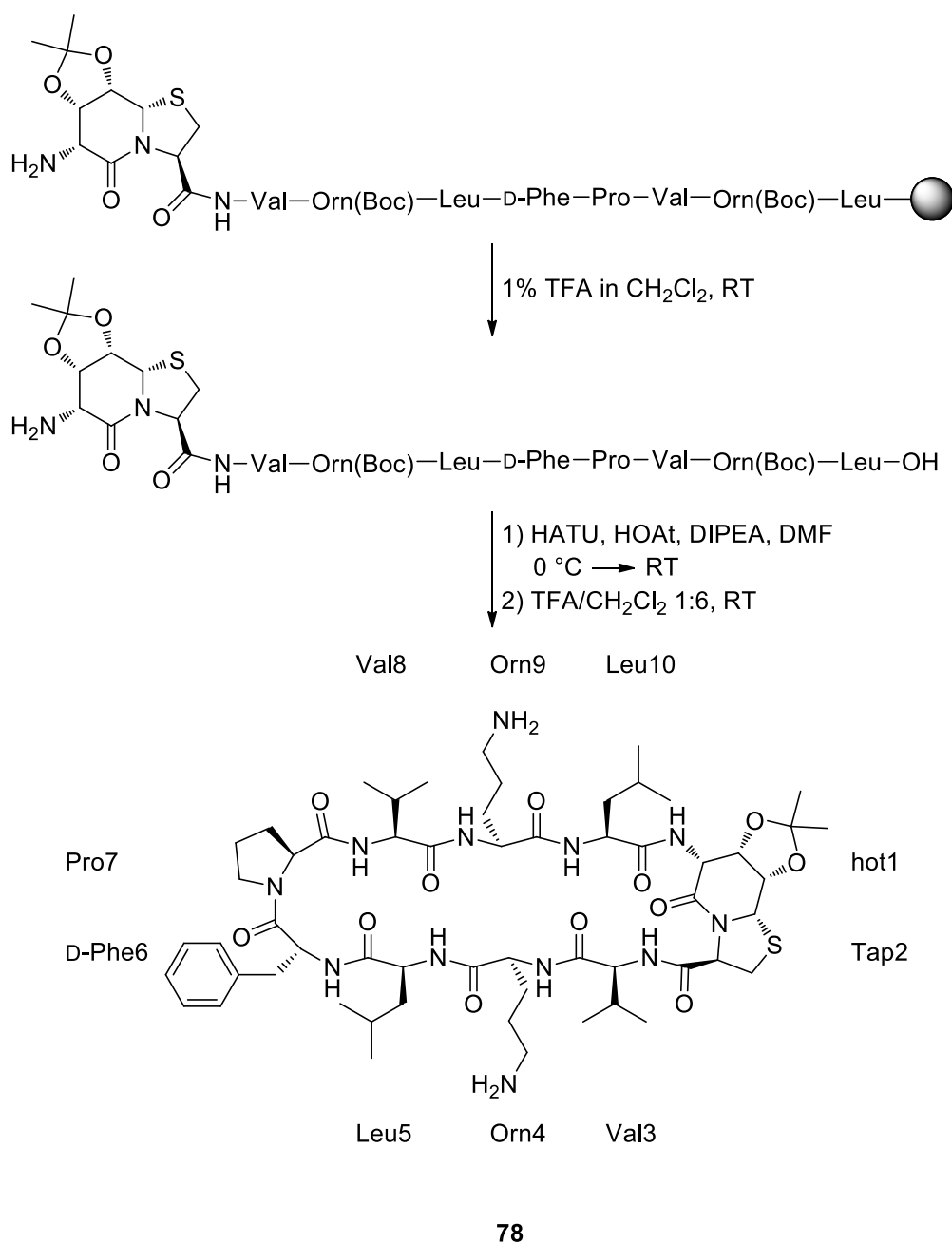
**Abbildung 58:** Strukturformel von Gramicidin S und einigen aus der Literatur bekannten Derivaten, die eine Modifikation in einem der beiden  $\beta$ -turns aufweisen.<sup>[274–276]</sup>

In dieser Arbeit sollte einer der beiden  $\beta$ -turns durch den hot<sup>P</sup>=Tap-Baustein ersetzt werden. Im Anschluss wurde untersucht, inwieweit es zu strukturellen Änderungen, z.B. Verdrillung des  $\beta$ -Faltblatts, im Vergleich zum Wildtyp kommt. Darüber hinaus sollte die biologische Wirkung gegenüber ausgewählten Bakterienstämmen in Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Ulrich* (Institut für Organische Chemie, Karlsruher Institut für Technologie) bestimmt werden.

Die Synthese des linearen Vorläufers H-hot<sup>P</sup>=Tap-Val-Orn(Boc)-Leu-D-Phe-Pro-Val-Orn(Boc)-Leu-OH erfolgte mit der Fmoc-Strategie an 2-Chlortritylchlorid-Harz durch automatisierte Festphasenpeptidsynthese. Das Peptid wurde unter Erhaltung der Boc-Schutzgruppen mit 1% TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vom Harz abgespalten und ohne weitere Aufreinigung für die nächsten Schritte verwendet. Die Zyklisierung des Peptids verlief innerhalb von 24 h und wurde mit HATU und HOAt in DMF durchgeführt. Im letzten

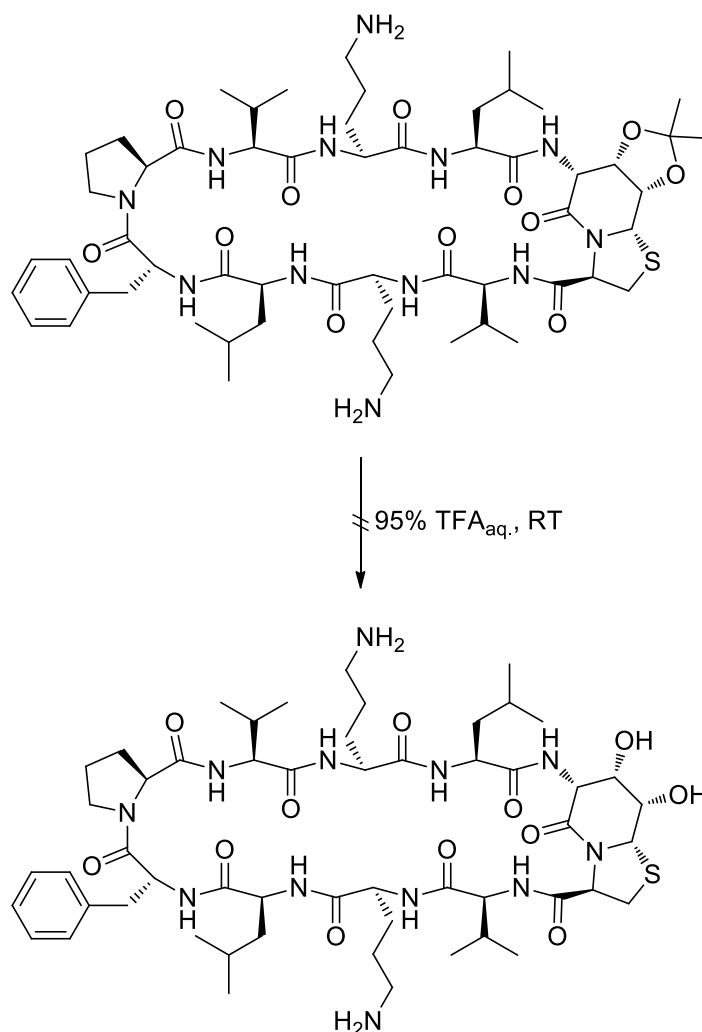


Schritt wurden die Boc-Schutzgruppen entfernt (Schema 36). Das so erhaltene GS-Derivat **78** wurde abschließend durch semi-präparative RP-HPLC gereinigt und konnte mit einer Reinheit  $\geq 95\%$  erhalten werden.



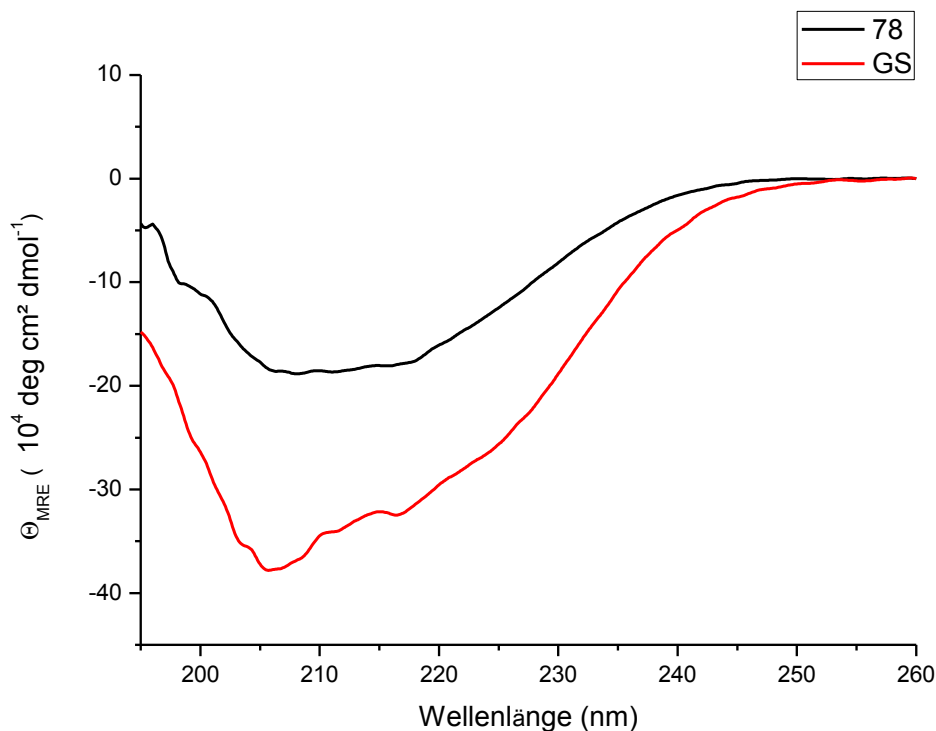
**Schema 36:** Syntheseroute des GS-Derivats **78** über Festphasenpeptidsynthese, Zyklisierung in Lösung und finale Entschützung der Ornithin-Seitenketten.

Weiterhin wurde versucht die Acetonidgruppe von **78** durch mehrfache Behandlung mit 95%  $\text{TFA}_{\text{aq}}$  zu entfernen (Schema 37). Allerdings konnte auch nach 30-maliger Anwendung für 1 h mittels analytischer HPLC kein signifikanter Umsatz beobachtet werden.



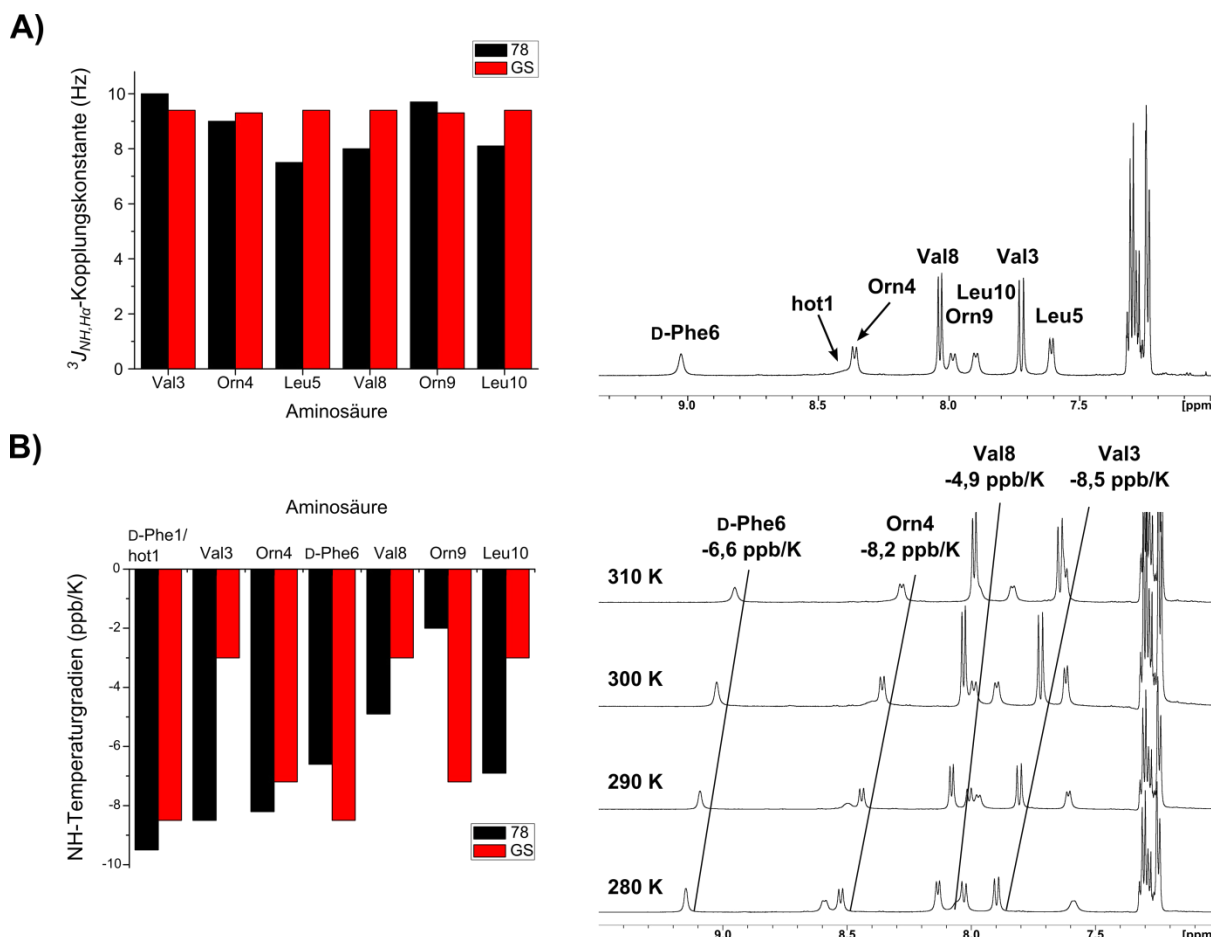
**Schema 37:** Synthesestrategie zur Darstellung eines GS-Derivats mit einem hot=Tap-Baustein mit freiem *cis*-Diol ausgehend vom acetonidgeschützten Derivat. Allerdings konnte auch nach 30-maliger Behandlung mit 95% TFA<sub>aq.</sub> für je 1 h kein Umsatz beobachtet werden.

Erste strukturelle Daten des GS-Derivats **78** wurden durch Aufnahme eines CD-Spektrums bei einer Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  in MeOH von 195 bis 260 nm im Vergleich zu dem des natürlichen GS erhalten (Abbildung 59). Der Vergleich der beiden Spektren zeigt gewisse Ähnlichkeiten. Beide Verbindungen weisen ein Minimum bei etwa 207 nm und eine Schulter bei ca. 220 nm auf. Neben der geringeren Intensität von **78** im Vergleich zu GS fällt vor allem auf, dass sich im Bereich zwischen der Schulter und dem Minimum in dem Spektrum dieser Verbindung ein recht ausgeprägtes Plateau zeigt. Diese Unterschiede deuten auf eine abweichende Struktur, z.B. durch Deformation oder eine erhöhte Flexibilität des Rückgrats von **78** im Vergleich zu GS hin.



**Abbildung 59:** CD-Spektren der Verbindungen GS und **78** in Methanol bei einer Temperatur von 27 °C und einer Konzentration von 100  $\mu$ M.

Weitere strukturelle Daten konnten aus den NMR-Spektren erhalten werden, welche in  $\text{MeOH-}d_3$  aufgenommen wurden. Die Sequenzierung wurde dabei mit dem für Peptide typischen *sequential walk* durchgeführt. Die messbaren  $^3J_{\text{NH,H}\alpha}$ -Kopplungskonstanten deuten im Allgemeinen auf ein gestrecktes, für einen  $\beta$ -Strang typisches, Rückgrat hin (Abbildung 60). Allerdings sind die Kopplungskonstante von 7.5, 8.0 und 8.1 Hz für Leu5, Val8 und Leu10 niedriger als Werte die üblicherweise in  $\beta$ -Strängen, bzw.  $\beta$ -Faltblättern gefunden werden und deuten auf ein nicht ideal gestrecktes Rückgrat hin. Im Vergleich zu den entsprechenden Kopplungskonstanten von GS sind diese Werte zudem mehr als 1 Hz kleiner (Abbildung 60). Weiterhin weichen auch die Temperaturgradienten der Amidprotonen von **78** im Vergleich zu GS teilweise stark ab und zeigen damit deutlich, dass eine abweichende Struktur des Rückgrates bei dieser Verbindung vorliegt. Besonders auffällig sind dabei die erhöhte Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung von Val3-NH und Leu10-NH sowie die sehr kleine Temperaturabhängigkeit von Orn9-NH (Abbildung 60).



**Abbildung 60:** Zusammenstellung von strukturelevanten Daten aus den NMR-Spektren des GS-Derivats **78** im Vergleich zu dem natürlichen GS. A) Vergleich der  $^3J_{\text{NH},\text{H}\alpha}$ -Kopplungskonstanten der  $\beta$ -Faltblatt Amidprotonen zwischen GS und **78** sowie ein Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz, 300 K,  $\text{MeOH-}d_3$ ) von **78** mit der Zuordnung der Amidprotonen. B) Vergleich der Temperaturgradienten der Amidprotonen zwischen GS und **78**. Nicht abgebildet ist der Gradient von Val5-NH, da dieser bei **78** nicht linear ist. Weiterhin gezeigt sind die Amidbereiche der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (600 MHz,  $\text{MeOH-}d_3$ ) von 280 bis 310 K von **78** mit ausgewählten Temperaturgradienten.

Damit bekräftigen die NMR-Daten die Vermutung, dass die Struktur von **78** im Vergleich zum natürlichen GS zumindest leicht abweichend ist. Wie bereits geschildert, könnte dies durch eine Verdrillung des Rückgrats oder durch eine höhere Flexibilität im  $\beta$ -Faltblatt begründet sein.

Nach den strukturellen Untersuchungen zu dem Gramicidin S-Derivat **78** wurde die Aktivität dieser Verbindung gegenüber einigen Gram-positiven und Gram-negativen Bakterienstämmen bestimmt. Diese Experimente wurden von *Frau Dr. Berditsch* aus der Arbeitsgruppe *Ulrich* durchgeführt. Dabei wurde die minimale Hemmkonzentration (MHK) dieser Verbindung bestimmt. Der erhaltene Wert gibt die minimale Konzentration der jeweiligen Verbindung an, bei der die Vermehrung des Bakterienstammes nicht detektiert werden konnte. Dementsprechend bedeutet ein

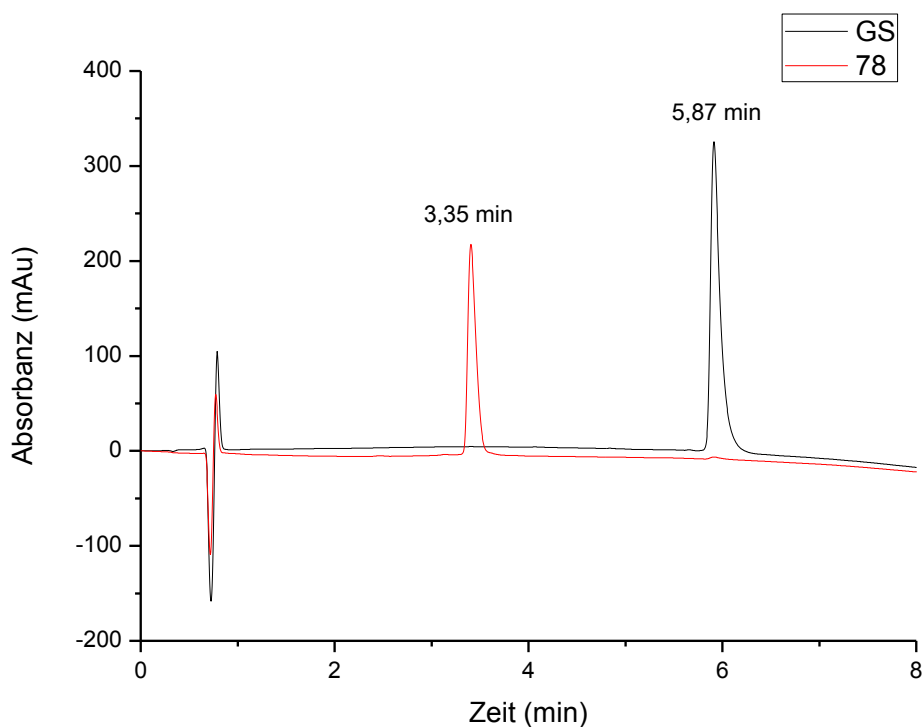
niedrigerer Wert eine bessere Wirksamkeit der getesteten Verbindung. Aufgrund der Verwendung von GS als zweifaches HCl-Salz in der Arbeitsgruppe *Ulrich* wurde **78** durch mehrfaches Lyophilisieren des TFA-Salzes aus 10 mM HCl/ACN 1:1 ebenfalls in das zweifache HCl-Salz überführt. Überraschenderweise zeigte **78** weder eine nennenswerte Aktivität gegenüber den Gram-negativen Bakterien *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa*, noch gegenüber den Gram-positiven Bakterien *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus faecalis* (Tabelle 16). Der Grund dafür könnte in der bereits diskutierten, im Vergleich zu GS, abweichenden Struktur von **78** liegen. Dies könnte einen negativen Einfluss auf den amphiphilen Charakter haben, für den ein direkter Zusammenhang mit der Aktivität gegenüber Mikroorganismen angenommen wird.<sup>[258]</sup>

**Tabelle 16:** Minimale Hemmkonzentration ( $\mu\text{g/mL}$ ) gegenüber ausgewählten Bakterienstämmen und hämolytische Aktivität ( $\mu\text{g/mL}$ ), gemessen als  $\text{HC}_{90}$ -Wert, von GS und **78**.

	<i>M</i> (g/mol) <sup>a</sup>	<i>E.</i> <i>coli</i> <sup>b</sup>	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i> <sup>b</sup>	<i>S.</i> <i>aureus</i> <sup>c</sup>	<i>S.</i> <i>epidermidis</i> <sup>c</sup>	<i>E.</i> <i>faecalis</i> <sup>c</sup>	$\text{HC}_{90}$
GS	1214,37	32	64	4	2	8	12
<b>78</b>	1240,38	>256	>256	256	128	>256	>200

<sup>a</sup>Die angegebene molare Masse bezieht sich auf das verwendete zweifache HCl-Salz der jeweiligen Verbindung. <sup>b</sup>Gram-negative Bakterien. <sup>c</sup>Gram-positive Bakterien.

Durch Vergleich der analytischen HPLC-Chromatogramme von **78** und GS konnte zudem eindeutig bestimmt werden, dass das synthetisierte Derivat wesentlich polarer ist (Abbildung 61). Allerdings muss dies nicht ausschließlich Ursache der strukturellen Eigenschaften von **78** sein. Der Einbau einer, im Vergleich zu D-Phenylalanin, vermutlich weniger hydrophoben hot-Einheit sollte ebenfalls einen erheblichen Anteil am polareren Charakter von **78** haben. Weiterhin deuten Studien von *Overkleeft* und *Overmars* darauf hin, dass im *turn* wesentlich polarere Bausteine einen Verlust der biologischen Aktivität zur Folge haben können.<sup>[276,286]</sup> Demnach kann sowohl die im Vergleich zu GS abweichenden Struktur von **78**, als auch der Einbau des weniger hydrophoben hot=Tap-Bausteins zu der nahezu vollständigen biologischen Inaktivität geführt haben.

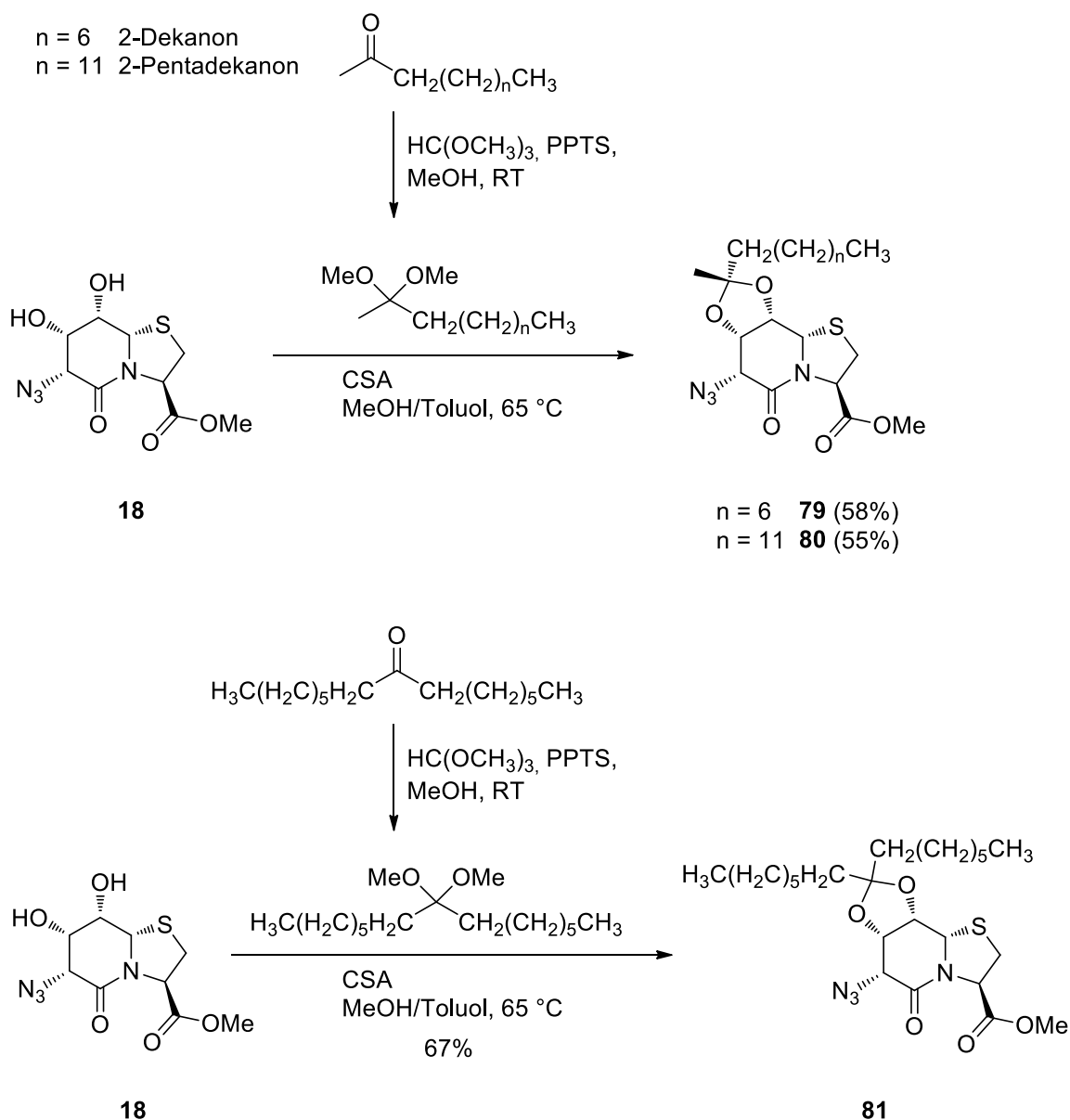


**Abbildung 61:** An einem *Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000 System* aufgenommene HPLC-Chromatogramme von GS (schwarz) und **78** (rot). Stationäre Phase: *ACE UltraCore 2.5 SuperC18* (150 x 2,1 mm, 2,5  $\mu$ m, 95 Å). Eluenten: A)  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% TFA. B) ACN + 0,085% TFA. Gradient: 40  $\rightarrow$  90% B in 8 min (danach folgte der Säulenspüllauf).

Dementsprechend lässt sich zusammenfassen, dass die Synthese von Gramicidin S-Derivaten mit einem hot-Tap-Baustein erfolgreich durchgeführt werden konnte. Eine strukturelle Analyse dieser Verbindung mittels NMR- und CD-Spektroskopie deutet auf eine im Vergleich zu GS abweichende Struktur hin, hervorgerufen z.B. durch Verdrillung oder erhöhte Flexibilität im Rückgrat. Neben der größeren Polarität des synthetisierten Derivats könnte dies ein Grund für die biologische Inaktivität gegenüber verschiedenen Gram-positiven und -negativen Bakterienstämmen sein.

#### 3.4.4. Synthese, Strukturanalyse und antimikrobielle Aktivität von C<sub>1</sub>-symmetrischen Gramacidin S-Derivaten mit längerem Alkylrest in der *turn*-Seitenkette

Um weiterhin zu untersuchen, ob der Einbau des hot=Tap-Bausteins, solange er hydrophob genug ist, dennoch zu einer biologischen Aktivität der entsprechenden GS-Derivate führen kann, sollte die Acetonidgruppe durch Ketale mit einer längeren Alkylkette ersetzt werden. Diese Ketale sollten, wie das Acetonid des hot<sup>p</sup>=Tap, sehr säurestabil sein. Die Alkylkette könnte mit dem hydrophoben Teil der Membran interagieren und somit zu einer biologischen Aktivität dieser Derivate gegenüber Bakterien führen. Als Edukte für die Ketale wurden 2-Pentadekanon, 2-Dekanon und 8-Pentadekanon verwendet. Letzteres führt zu zwei symmetrischen Resten am quartären Kohlenstoff des Ketals, während die anderen beiden ein neues Stereozentrum generieren. Zunächst wurden die Ketone durch Trimethylorthoformiat in die entsprechenden Dimethylacetale überführt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Toluol aufgenommen und zu einer Lösung von **18** in Methanol gegeben. Unter Erhitzen und Säurekatalyse konnten die hot<sup>p</sup>=Tap-Derivate **79** – **81** synthetisiert werden (Schema 38). Interessanterweise deutete die Reaktionsverlaufskontrolle mittels DC von **79** und **80** lediglich auf die Bildung eines Produkts hin, obwohl sich theoretisch Diastereomere hätten bilden können, welche üblicherweise auch unterschiedliche *R<sub>f</sub>*-Werte haben. Nach flashchromatographischer Aufreinigung konnte im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum dieser Verbindungen lediglich ein zweiter Signalsatz mit einer relativen Intensität zum Hauptsignalsatz von etwa 10% bestimmt werden, was zeigt, dass sich hauptsächlich nur ein Produkt, und demnach ein Diastereomer bevorzugt gebildet hat.

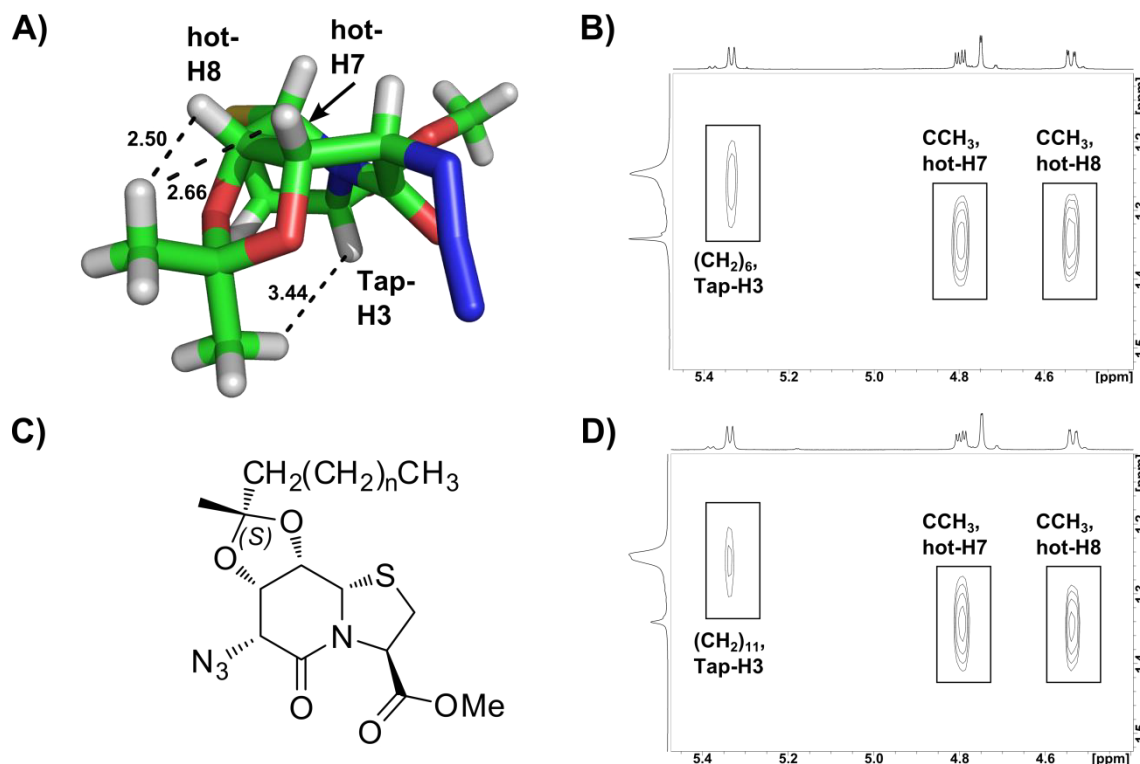


**Schema 38:** Synthese der hot<sup>P</sup>=Tap-Derivate **79** – **81** ausgehend von **18** mittels säurekatalysierter Ketalbildung. Die Bildung der Verbindungen **79** und **80** führte dabei hauptsächlich zum dargestellten Diastereomer.

Zur Bestimmung der Konfiguration des Stereozentrums der Hauptprodukte wurden die entscheidenden ROE-Kontakte aus den ROESY-Spektren von **79** und **80** mit den entsprechenden Abständen aus der Kristallstruktur von **17** verglichen. In dieser Struktur zeigt lediglich eine CH<sub>3</sub>-Gruppe einen Abstand zu hot<sup>P</sup>-H7 und hot<sup>P</sup>-H8, der auch in einem ROESY-Spektrum ein Signal ergeben würde. Für die Verbindungen **79** und **80** konnte dieses Signal für den CH<sub>3</sub>-Rest am quartären Kohlenstoff des Ketals beobachtet werden (Abbildung 62). Daraus folgt, dass der langkettige Alkylrest dieselbe Ausrichtung wie die Azidgruppe aufweist und sich somit eine *S*-Konfiguration am quartären Kohlenstoff des Ketals der Derivate **79** und **80** ergibt. Als

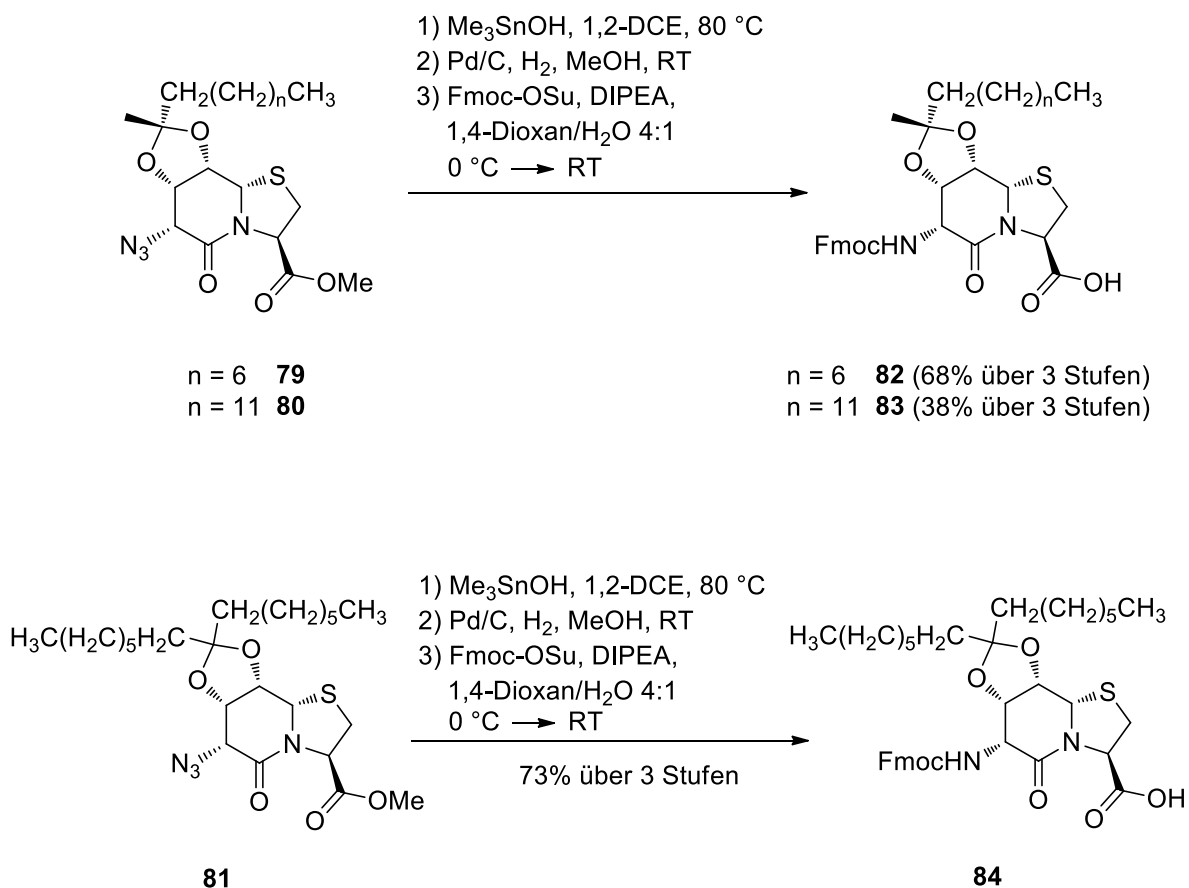


zusätzlicher Nachweis dient der schwache ROE-Kontakt zwischen dem langkettigen Alkylrest und Tap-H3. Dieser kann, nach Vergleich mit der Kristallstruktur von **17**, ebenfalls nur mit einem *S*-konfigurierten Stereozentrum auftreten (Abbildung 62).



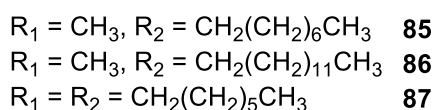
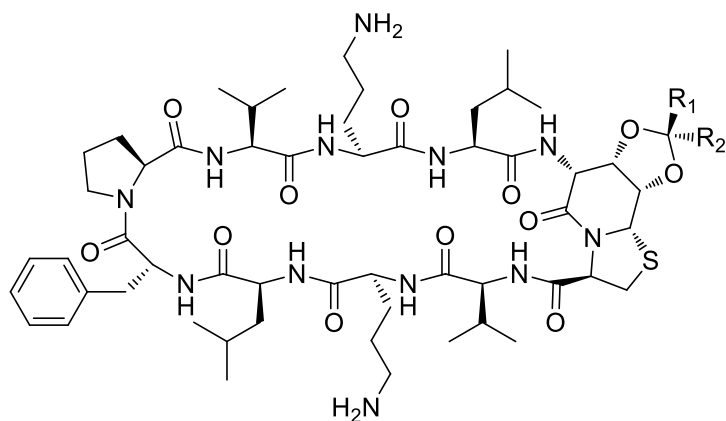
**Abbildung 62:** Ermittlung der Stereokonfiguration am quartären Kohlenstoff der Ketale von **79** und **80**. A) Kristallstruktur von **17**. Dargestellt sind entscheidende Abstände zwischen den CH<sub>3</sub>-Gruppen des Acetonids und dem Thiazolidinlactam. B) Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum (500 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>) von **79**. Markiert sind die entscheidenden Signale zur Bestimmung der Stereokonfiguration am quartären Kohlenstoff des Ketals. C) Strukturformel der synthetisierten hot<sup>p</sup>=Tap-Bausteine mit längerer Alkylkette und Stereokonfiguration des quartären Kohlenstoffs des Ketals. Diese wurde anhand von NMR-Daten in Kombination mit der Kristallstruktur von **17** bestimmt. D) Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum (500 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>) von **80**. Markiert sind die entscheidenden Signale zur Bestimmung der Stereokonfiguration am quartären Kohlenstoff des Ketals.

Zur Darstellung der für die Festphasenpeptidsynthese geeigneten Bausteine wurde anschließend der Methylester der Verbindungen **79** – **81** durch Verwendung von Me<sub>3</sub>SnOH hydrolysiert. Danach wurde das Azid unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre hydriert und das resultierende Amin abschließend mit einer Fmoc-Gruppe geschützt (Schema 39). Nach der Schützung desamins wurden die Verbindungen mittels Flashchromatographie gereinigt.



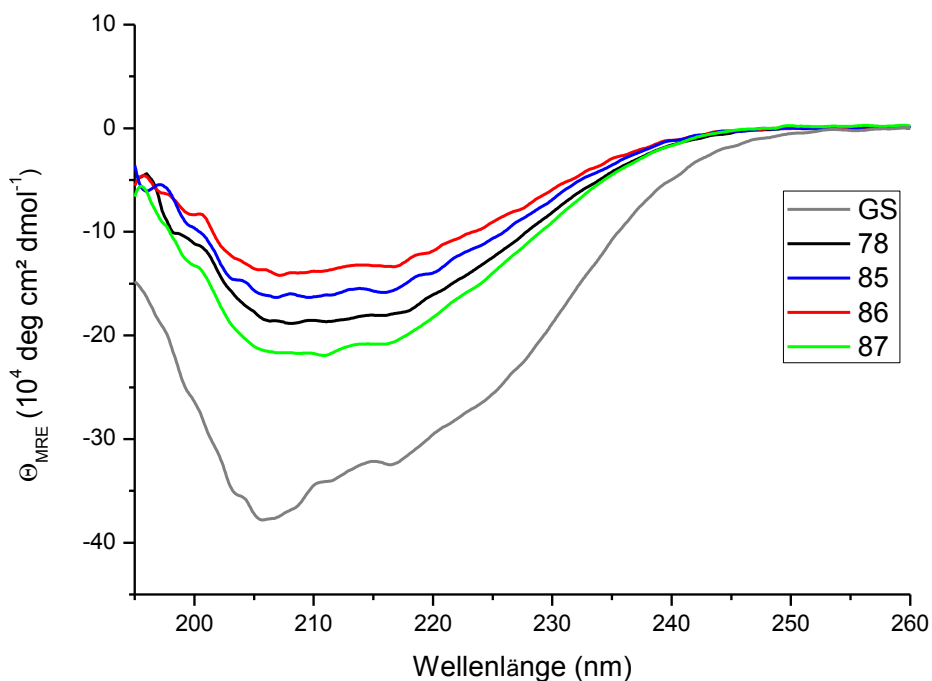
**Schema 39:** Synthese der Fmoc-Bausteine **82** – **84** durch Verseifung des Methylesters, Hydrierung der Azidgruppe und abschließende Fmoc-Schützung.

Die Bausteine **82** – **84** wurden, wie **74**, in der automatisierten Festphasenpeptidsynthese genutzt. Die erhaltenen linearen Rohpeptide wurden anschließend zyklisiert und entschützt. Nach Aufreinigung mittels semi-präparativer RP-HPLC konnten die GS-Derivate **85** – **87** mit einer Reinheit  $\geq 95\%$  erhalten werden. In Abbildung 63 sind die Peptide dargestellt.



**Abbildung 63:** Synthetisierte GS-Derivate **85** – **87**.

Die Analyse der CD-Spektren der synthetisierten Verbindungen zeigt deutlich, dass alle GS-Derivate dieselbe Struktur annehmen (Abbildung 64). Wie bereits für **78** beschrieben, ist diese im Vergleich zum natürlichen GS zumindest leicht verdreht oder weist eine höhere Flexibilität im Rückgrat auf.



**Abbildung 64:** CD-Spektren der Verbindungen GS (grau), **78** (schwarz), **85** (blau), **86** (rot) und **87** (grün) in Methanol bei einer Temperatur von 27 °C und einer Konzentration zwischen 100 μM und 150 μM.

Anschließend wurden die neuen Derivate **85** – **87** auf ihre Aktivität gegenüber ausgewählten Bakterienstämmen als zweifache HCl-Salze getestet (Tabelle 17). Bei den drei Derivaten konnte gegenüber den genutzten Gram-positiven Bakterien eine MHK zwischen 4 und 16 µg/mL bestimmt werden, wobei **85** mit 4 bis 8 µg/mL die niedrigsten Werte aufzeigt. Bei den zwei Gram-negativen Bakterienstämmen zeigen die Derivate **85** – **87** eine wesentlich geringere bis nicht vorhandene Aktivität. Auch im Vergleich zu GS sind die Werte der drei synthetisierten Analoga für die Gram-negativen Bakterienstämme mitunter signifikant höher und damit die Aktivität geringer. Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass durch den Einbau der hot<sup>p</sup>=Tap-Bausteine die Struktur zwar von der des GS abweicht, allerdings durch Modifikation des Ketals dennoch eine biologische Aktivität erreicht werden kann.

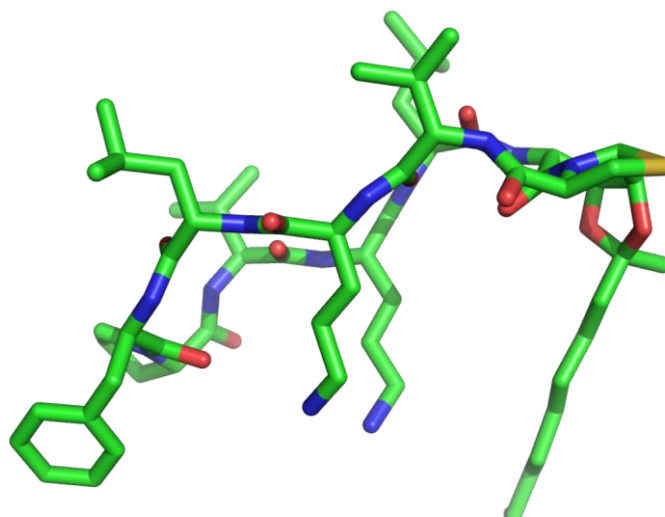
**Tabelle 17:** Minimale Hemmkonzentration (µg/mL) gegenüber ausgewählten Bakterienstämmen und hämolytische Aktivität (µg/mL), gemessen als HC<sub>90</sub>-Wert, von GS, **85**, **86** und **87**.

	<i>M</i> (g/mol) <sup>a</sup>	<i>E. coli</i> <sup>b</sup>	<i>P. aeruginosa</i> <sup>b</sup>	<i>S. aureus</i> <sup>c</sup>	<i>S. epidermidis</i> <sup>c</sup>	<i>E. faecalis</i> <sup>c</sup>	HC <sub>90</sub>
GS	1214,37	32	64	4	2	8	<b>12</b>
<b>85</b>	1338,57	64	128	4	4	8	<b>38</b>
<b>86</b>	1408,70	>256	64	16	8	16	<b>6</b>
<b>87</b>	1408,70	>256	128	8	8	8	<b>5</b>

<sup>a</sup>Die angegebene molare Masse bezieht sich auf das verwendete zweifache HCl-Salz der jeweiligen Verbindung. <sup>b</sup>Gram-negative Bakterien. <sup>c</sup>Gram-positive Bakterien.

Es wird allerdings auch ersichtlich, dass eine längere Alkylkette (**86**) oder der Einbau des hot<sup>p</sup>=Tap-Bausteins mit zwei Alkylketten (**87**) einen nachteiligen Einfluss auf das biologische Profil des entsprechenden Derivats hat. So zeigen **86** und **87** im Vergleich zum GS zwar eine sehr ähnliche Aktivität gegenüber den genutzten Bakterienstämmen, aber beide Derivate weisen eine höhere Zytotoxizität auf. Diese weist sogar Werte auf, die unter den ermittelten MHK-Werten liegt. Dementsprechend scheint der Einbau sehr langer Alkylketten keine geeignete Strategie zur Derivatisierung darzustellen. Vergleichbares konnte auch von *Tamaki et al.* gezeigt werden.<sup>[285]</sup> In deren Studie wurde ein 4-Aminoprolin über eine Amidbindung mit einem Oktanoyl in der Seitenkette modifiziert. Auch bei diesem Derivat konnte eine leicht schwächere Aktivität gegenüber mehreren Bakterienstämmen, aber eine höhere Zytotoxizität im Vergleich zu GS gemessen werden. Dies bedeutet, dass die Modifikation mit einer längeren Alkylkette

unabhängig von der genauen Position im  $\beta$ -turn, und damit die starke Erhöhung der Hydrophobizität zu diesem nachteiligen Einfluss auf das biologische Profil führt. Anhand von Tabelle 17 wird allerdings auch ersichtlich, dass die Länge der Alkylkette zumindest bei den hot<sup>p</sup>=Tap-Derivaten entscheidend ist, ob die hämolytische Wirkung stärker oder schwächer als beim natürlichen GS ist. So hat **85** eine vergleichbare Wirkung gegenüber den verwendeten Gram-positiven Bakterienstämmen wie GS, allerdings eine deutlich geringere Zytotoxizität als GS, **86** und **87**. Bei den Gram-negativen Bakterienstämmen zeigt **85** als einzige Verbindung aller synthetisierter Derivate eine messbare Aktivität gegenüber beiden Stämmen. Damit weist **85** das beste biologische Profil aller in dieser Arbeit synthetisierten Derivate auf und kann unter Berücksichtigung der Ergebnisse von **78** und **86**, dem Analogon mit der längeren Alkylkette, als Leitstruktur in nachfolgenden Arbeiten für weitere Verbindungen genutzt werden. Dementsprechend könnten GS-Derivate mit einem hot<sup>p</sup>=Tap-Baustein synthetisiert werden, in denen die Länge der Alkylkette im Vergleich zu **85** weiter verkürzt wird. Dabei könnte ermittelt werden, ab welcher Kettenlänge die biologische Aktivität wie bei **78** drastisch reduziert wird und ob eine kürzere Alkylkette ein noch optimaleres Verhältnis zwischen Aktivität gegenüber Bakterienstämmen und Zytotoxizität zeigt. Eine andere Möglichkeit der Modifizierung besteht in der Synthese aromatischer Acetale oder Ketale, wie einem Benzylidenacetal. Dadurch würde sich, wie im Fall des GS, ein aromatischer Rest im  $\beta$ -turn befinden. Weiterhin sollte in zukünftigen Arbeiten die Art der Kette an ihre Ausrichtung in Bezug auf die hydrophobe oder hydrophile Seite des GS angepasst werden. Anhand des Modells von **85** in Abbildung 65 ist ersichtlich, dass die Alkylkette dieser Verbindung und dementsprechend auch von **86** in dieselbe Richtung wie die positiven Seitenketten der Ornithine orientiert ist. Dies kann einen negativen Einfluss auf den amphiphilen Charakter der Verbindung haben, da sich, im Gegensatz zu GS, ein unpolarer Rest auf der sonst polaren Seite der Verbindung befindet.

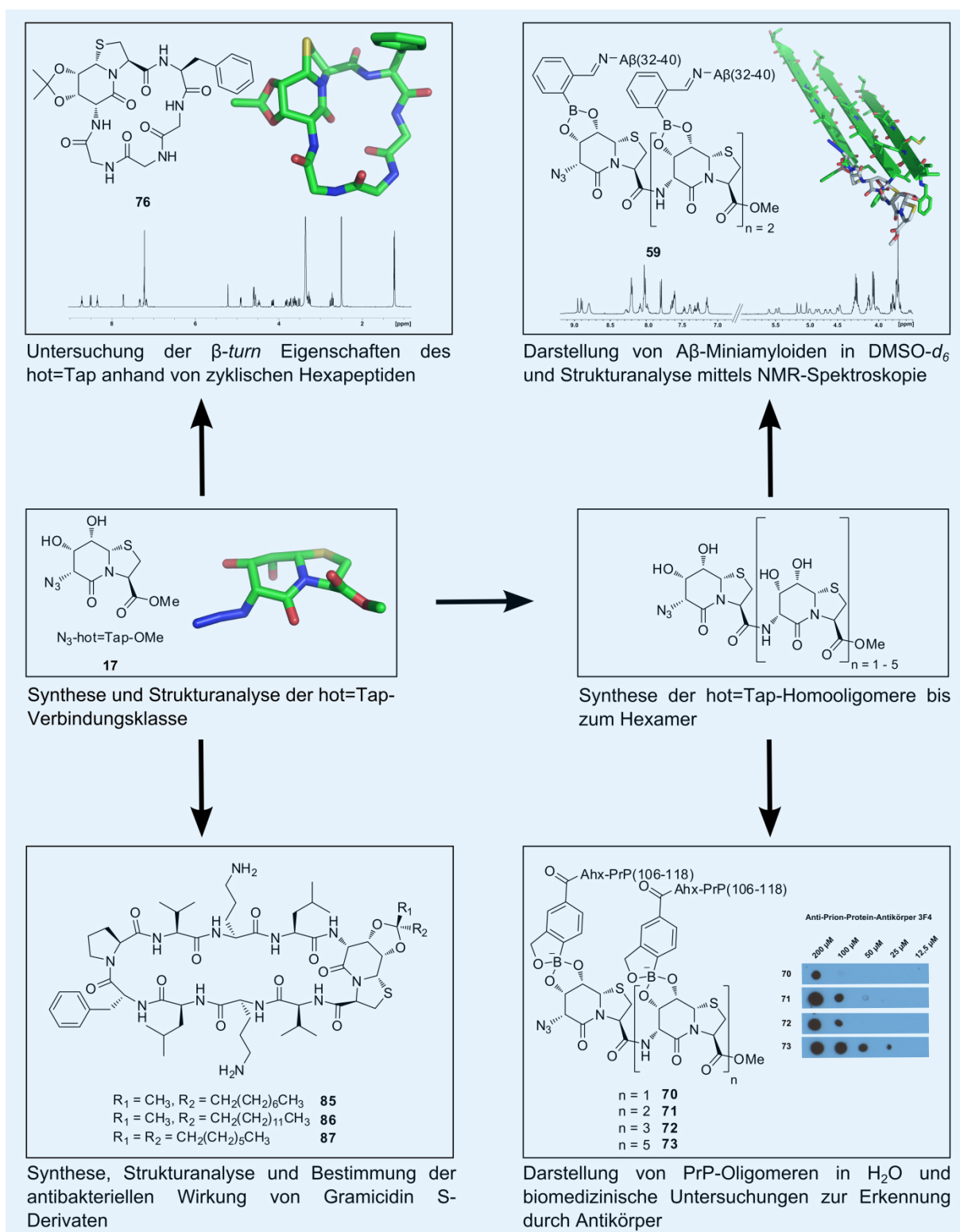


**Abbildung 65:** Modell der Verbindung **85** basierend auf der GS-Kristallstruktur von *Llamas-Saiz et al.*<sup>[262]</sup> Die Alkylkette des Ketals ist in dieselbe Richtung wie die Ornithin-Seitenketten orientiert.

Es könnten Derivate synthetisiert werden, die eine positiv geladene Kette besitzen, welche in die gleiche Richtung wie die Ornithinseitenketten orientiert ist. Mögliche Interaktionen mit polaren Kopfgruppen der Bakterienmembran könnten so verstärkt werden. Durch den Einsatz unsymmetrischer Ketale, die einen zusätzlichen unpolaren Rest in Richtung der hydrophoben Seite besitzen, könnte die Amphiphilie der Derivate erhalten und in einem gewissen Rahmen gesteuert werden.

#### 4. Zusammenfassung

Isolierte oder *in vitro* dargestellte Oligomere von aggregationsfreudigen, in neurodegenerative Krankheiten involvierte Peptide und Proteine stellen Gemische aus verschiedenen Spezies mit unterschiedlichen Größenverteilungen sowie Morphologien dar. Ermittelte neurotoxische Eigenschaften können daher nicht auf ein bestimmtes Oligomer zurückgeführt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Modellsystem zur Darstellung eines bestimmten Oligomers im wässrigen Milieu entwickelt. Die Synthese solcher Spezies mit einem vorgegebenen Oligomerisierungsgrad über klassische, irreversible Reaktionen ist mit einem hohen Material- und Zeitaufwand verbunden. Daher wurde in dieser Arbeit die Ausbildung von reversiblen Bindungen an Templaten, die den Oligomerisierungsgrad kontrollieren, genutzt, um sogar größere Peptidoligomere mit einem wesentlich geringeren Aufwand darstellen zu können. Als Template wurden Homooligomere des diolhaltigen Thiazolidinlactams hot=Tap verwendet. Durch Boronsäureveresterung der Dioleinheiten mit entsprechend modifizierten Peptiden konnten A $\beta$ (32-40)-Oligomere in DMSO- $d_6$  und PrP(106-118)-Oligomere im wässrigen Milieu aufgebaut werden. Zunächst wurde die hot=Tap-Verbindungsklasse mittels NMR-Spektroskopie und Kristallstrukturanalyse ausgiebig untersucht. Dadurch konnte die wesentlich größere Affinität der hot=Tap-Derivate, im Vergleich zu der Hot=Tap-Verbindungsklasse aus einer vorangegangenen Arbeit, gegenüber Boronsäuren erklärt und durch semi-quantitative NMR-Experimente veranschaulicht werden. Die Synthese der hot=Tap-Homooligomere konnte bis zum Hexamer erfolgreich durchgeführt werden. Ein quantitativer Umsatz zu A $\beta$ -Oligomeren konnte mit einem Dreikomponentensystem in DMSO- $d_6$  erreicht werden. Dabei wurden neben dem hot=Tap-Templat noch 2-Formylphenylboronsäure und das unmodifizierte A $\beta$ (32-40)-Peptid verwendet. Über das N-terminale Amin und die Aldehydfunktion der 2-Formylphenylboronsäure kommt es zur Ausbildung eines Imins. Darüber hinaus reagiert die Boronsäure mit einem Diol des Templats zum Boronsäureester. Die erhaltenen NMR-Spektren weisen eine hohe Dispersion auf, so dass mit Hilfe einer detaillierten strukturellen Analyse in Kombination mit Moleküldynamiksimulationen ein Strukturvorschlag für das boronsäureesterbasierende A $\beta$ (32-40)-Trimer **59** erstellt werden konnte.



**Abbildung 66:** Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Arbeit. Nach Synthese des N<sub>3</sub>-hot=Tap-OMe (**17**) und der strukturellen Untersuchungen dieser Verbindungs-klasse konnten Homooligomere des hot=Tap synthetisiert werden. Durch detaillierte Analyse mittels NMR-Spektroskopie in DMSO- $d_6$  konnten nähere strukturelle Einblicke der boronsäureesterbasierenden A $\beta$ -Miniamyloide gewonnen werden. Weiterhin ist die Darstellung von PrP(106-118)-Oligomeren im wässrigen Milieu gelungen, welche in *Dot Blot*-Experimenten auf die Erkennung durch Antikörper untersucht wurden. Darüber hinaus wurde der hot=Tap-Baustein auf seine  $\beta$ -turn Eigenschaften untersucht. Es konnten mehrere antibakteriell wirksame Gramicidin S-Derivate mit diesem Baustein als Ersatz für den natürlichen D-Phe-Pro-*turn* synthetisiert und strukturell untersucht werden.



Auf den Erkenntnis aus den Experimenten in DMSO- $d_6$  aufbauend wurden nachfolgend Peptidoligomere mit einem vorgegebenen Oligomerisierungsgrad über Boronsäureveresterung im wässrigen Milieu bei einem physiologischen pH-Wert von 7,4 dargestellt. Dabei wurde der wasserlösliche und biologisch relevante Ausschnitt 106-118 des Prion-Proteins genutzt. Als geeignetes Bindungsmotiv der Peptide an die hot=Tap-Template konnte das Benzoboroxol identifiziert werden. Mit dieser Boronsäure modifizierte PrP(106-118)-Peptide wurden erfolgreich durch Veresterung an den hot=Tap-Polyolen zur Darstellung von PrP-Oligomeren bis zum Hexamer eingesetzt. Die erfolgreiche Reaktion im wässrigen Milieu wurde dabei mittels NMR- und UV/Vis-Spektroskopie bestätigt. In der Arbeitsgruppe *Dodel* wurden von Frau *Albus* mehrere *Dot Blot*-Experimente mit den synthetisierten PrP(106-118)-Oligomeren und dem monoklonalen Maus-Anti-Prion-Protein-Antikörper 3F4 durchgeführt. Durch diese Experimente konnte gezeigt werden, dass die in dieser Arbeit dargestellten Oligomere mit einem *Spacer* zwischen PrP(106-118) und dem Benzoboroxol als Mimetika, bzw. Modell für die frühen Spezies der Aggregation des Prion-Proteins angesehen werden können. *Dot Blot*-Tests mit dem polyklonalen natürlich vorkommenden Autoantikörper gegen das Prion-Protein werden zurzeit durchgeführt.

Weiterhin wurde im Rahmen dieser Arbeit die Eignung des hot=Tap als  $\beta$ -turn Mimetikum untersucht. Dazu wurden die zyklischen Hexapeptide **76** und **77** synthetisiert. Detaillierte strukturelle Untersuchungen mittels NMR-Spektroskopie und Kristallstrukturanalyse zeigten deutlich, dass der hot=Tap-Baustein nicht die Positionen  $i+1$  und  $i+2$  einnimmt, welche typischerweise von  $\beta$ -turn-Mimetika, wie dem Hot=Tap, besetzt werden. Weiterhin wurden Gramicidin S-Derivate mit einem hot=Tap-Baustein synthetisiert, wobei ein D-Phe-Pro-turn des natürlichen antimikrobiell-wirkenden Gramicidin S substituiert wurde. Durch NMR- und CD-spektroskopische Untersuchungen konnte ermittelt werden, dass der Einbau des hot=Tap-Bausteins zu einer Abweichung, z.B. durch Verdrillung oder erhöhter Flexibilität des Rückgrats, von der für Gramicidin S typischen Struktur führt. Trotz dieser eher nachteiligen Eigenschaft konnte gezeigt werden, dass durch den Einbau von Alkylketten über Ketale zur Schützung der Diolgruppe des hot=Tap vergleichbare biologische Profile wie beim natürlichen Gramicidin S möglich sind. Die entsprechenden antimikrobiellen Tests zur Bestimmung der minimalen

Hemmkonzentrationen wurden in der Arbeitsgruppe *Ulrich* von Frau *Dr. Berditsch* durchgeführt. Die Derivate **85** – **87** weisen eine minimale Hemmkonzentration im Bereich von 4 – 16 µg/mL gegenüber den verwendeten Gram-positiven Bakterienstämmen auf. Bei den beiden Gram-negativen Bakterien zeigte lediglich **85** eine messbare antimikrobielle Wirkung. Weiterhin zeigten die sehr hydrophoben Verbindung **86** und **87** eine deutlich höhere hämolytische Wirkung als **85**, welches lediglich eine kürzere Alkylkette besitzt. Darüber hinaus ist die Zytotoxizität von **85** sogar signifikant geringer als beim natürlichen Gramicidin S, was Verbindung **85** zur geeigneten Leitstruktur für weitere Optimierungen macht.

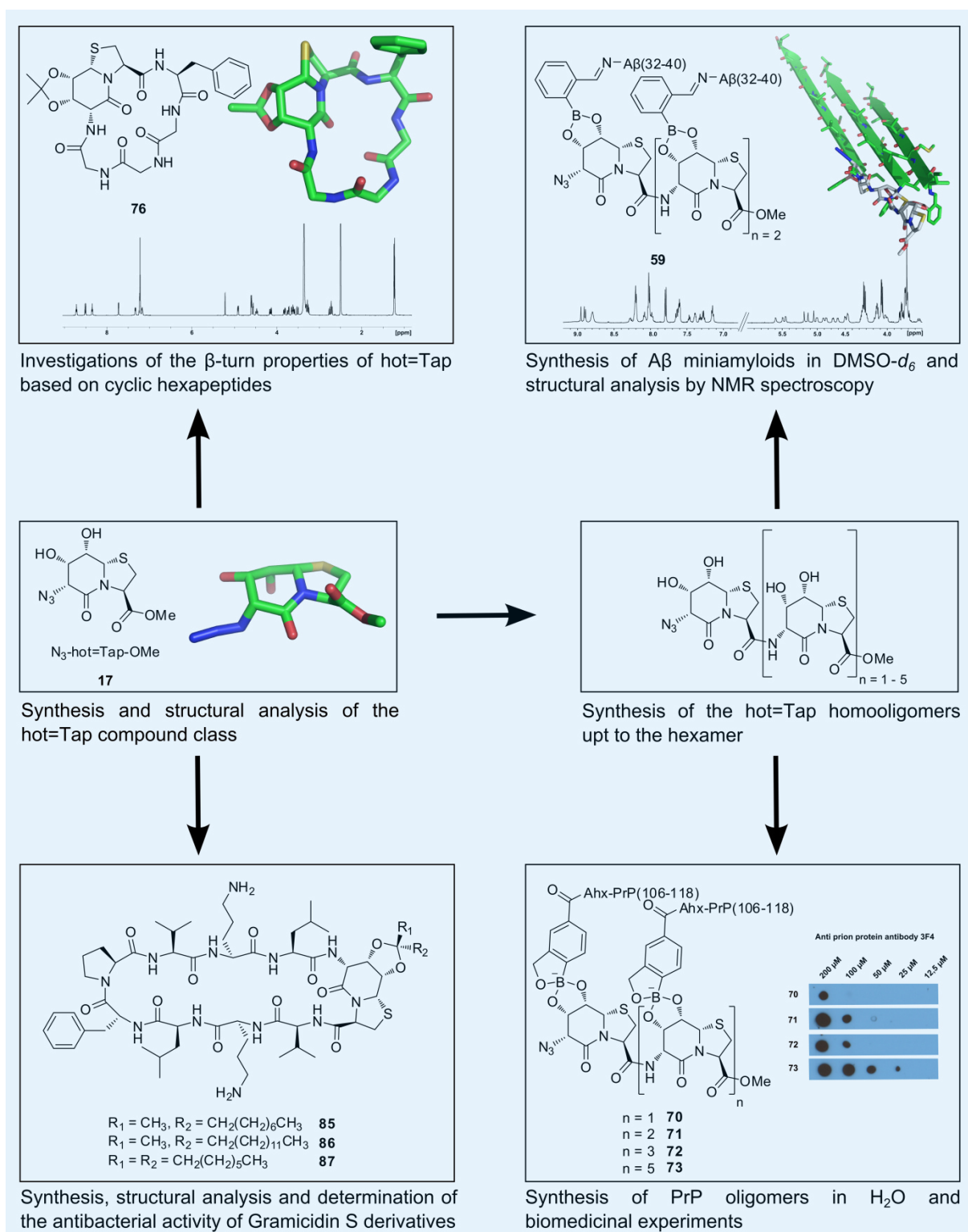
## 5. Ausblick

In zukünftigen Arbeiten könnten die Oligomere mit vorgegebenem Oligomerisierungsgrad neben den *Dot Blot*-Experimenten auch in zusätzlichen biomedizinischen Untersuchungen, wie *ELISA*-Tests oder Bestimmungen zur Zytotoxizität der Verbindungen auf Nervenzellen, analysiert werden. Dies würde weitere Erkenntnisse zu den biomedizinischen Eigenschaften dieser Oligomere liefern. Zusätzlich könnten über Affinitätschromatographie, durch geeignete Modifikation zur Immobilisierung an den polymeren Träger, die in dieser Arbeit dargestellten oder ähnliche Oligomere genutzt werden, um weitere Autoantikörper gegen das Prion-Protein aus intravenösen Immunglobulinen zu isolieren. Weiterhin kann die Vorgehensweise zur Darstellung der PrP(106-118)-Oligomere auch auf andere Peptidsequenzen übertragen werden. Beispielsweise könnten längere Abschnitte des Prion-Proteins oder auch Ausschnitte aus dem A $\beta$ -Peptid genutzt werden.

Im Rahmen der Gramacidin S-Derivate könnte ausgehend von Derivat **85** die Alkylkette weiter verkürzt werden, um die optimale Kettenlänge für eine hohe Aktivität gegenüber Bakterienstämmen aber einer niedrigen hämolytischen Wirkung zu bestimmen. In Anbetracht der Orientierung der Alkylketten bei den Verbindungen **85** und **86** wäre darüber hinaus der Einbau von Ketten mit ein oder zwei polaren Gruppen, wie Aminen, interessant. Diese wären in dieselbe Richtung wie die Ornithinseitenketten orientiert und könnten somit eine Interaktion mit polaren Kopfgruppen der Lipide von Bakterienmembranen verstärken. Eine möglicherweise zu hohe Polarität des Gramacidin S-Derivats könnte durch eine ausreichend lange Kette mit polaren Gruppen oder der Verwendung eines unsymmetrischen Ketals mit einer zusätzlichen Alkylkette kompensiert werden. Ein denkbares Problem könnte die stereoselektive Einführung eines unsymmetrischen Ketals mit zwei längeren Ketten sein. Zusätzlich könnten Derivate synthetisiert werden, bei denen beide D-Phe-Pro-*turns* des Gramacidin S durch *hot=Tap*-Bausteine ausgetauscht sind.

## 6. Summary

Isolated or *in vitro* generated oligomers of aggregation-prone peptides and proteins, which are associated with neurodegenerative diseases, are mixtures of several species with different sizes and morphologies. Therefore, determined neurotoxic properties can not be attributed to one specific oligomer. In this work a model system for the synthesis of a specific oligomer in aqueous solution was developed. The synthesis of such species with a given degree of oligomerization using classical and irreversible reactions is very time consuming and has a high material consumption. Therefore, reversible bond formation on templates, which control the degree of oligomerization, was used to obtain even large peptide oligomers with a much lesser effort. Homooligomers of the dihydroxylated thiazolidinelactam hot=Tap were used as templates and reacted with boronic acid modified peptides to synthesize boronic ester based A $\beta$ (32-40)-oligomers in DMSO- $d_6$  and PrP(106-118)-oligomers in aqueous solution. At first, the hot=Tap compound class was analyzed by NMR spectroscopy and X-ray crystallography. Based on these findings, the high affinity towards boronic acids of the hot=Tap derivatives in comparison to the related Hot=Tap compound class, which was used in a previous work, could be explained. Furthermore, it was possible to semi-quantify the differences in affinity towards boronic acids between two compounds. The synthesis of the hot=Tap homooligomers was successful up to the hexamer. A quantitative conversion to the A $\beta$ -oligomers was achieved by using a three component system, which included a hot=Tap template, 2-formylphenylboronic acid and the unmodified A $\beta$ (32-40) peptide. Besides the boronic ester, an imine was formed between the N-terminal amine of the peptide and the aldehyde of 2-formylphenylboronic acid. The high signal dispersion in the NMR spectra of the oligomers allowed a detailed structural analysis, whereby it was possible to generate a proposed structure of the boronic ester based A $\beta$ (32-40)-trimer **59** by using molecular dynamic simulations. Subsequently, based on the results of the experiments in DMSO- $d_6$  peptide oligomers with a given degree of oligomerization using boronic ester formation in aqueous solution at a physiological pH value of 7,4 were synthesized. Therefore, the water soluble and biological relevant part 106-118 of the prion protein was used.



**Abbildung 67:** Overview of the results of this work. After the synthesis of  $N_3$ -hot=Tap-OMe (**17**) and the structural analysis of this compound class it was possible to synthesize hot=Tap homooligomers. A detailed analysis of the boronic ester based  $A\beta$ -miniamyloids by NMR spectroscopy in  $DMSO-d_6$  gave structural details of such oligomers. Furthermore, the synthesis of PrP(106-118) oligomers in aqueous solution was successful and these compounds were used in *Dot Blot* experiments for the detection by antibodies. Additionally, the  $\beta$ -turn properties of hot=Tap were investigated and antibacterial active Gramicidin S derivatives containing a hot=Tap were synthesized. Structural analysis of these derivatives by NMR spectroscopy was also performed.

As suitable binding motif for the diols of the hot=Tap templates the benzoboroxole was identified and PrP oligomers up to the hexamer were synthesized with benzoboroxole modified PrP(106-118) peptides. The successful reaction in aqueous solution was confirmed by NMR and UV/Vis spectroscopy. Mrs *Albus* from the workgroup *Dodel* performed *Dot Blot* experiments with these PrP(106-118) oligomers and the mouse anti prion protein antibody 3F4. These experiments revealed, that the oligomers with a spacer between the peptide sequence and the benzoboroxole can be used as mimetic or model for the early species of aggregation of the prion protein. Comparable *Dot Blot* experiments with the polyclonal natural occurring autoantibody against the prion protein are currently carried out.

Additionally, the suitability of the hot=Tap as  $\beta$ -turn mimetic was investigated. The cyclic hexapeptides **76** and **77** were synthesized and analyzed by NMR spectroscopy and X-ray crystallography. In contrast to a typical  $\beta$ -turn mimetic the hot=Tap does not occupy the positions  $i+1$  and  $i+2$  of the turn. Furthermore, some Gramicidin S derivatives with a hot=Tap, replacing one D-Phe-Pro turn of the antimicrobial active Gramicidin S, were synthesized. NMR and CD spectroscopic investigations revealed a distorted structure of the synthesized derivatives in comparison to the native Gramicidin S. Nevertheless, by incorporation of ketals with an alkyl chain as protecting group for the diol of the hot=Tap comparable biological profiles like for the native compound were achieved. The determinations of the minimal inhibitory concentrations were measured by Mrs *Dr. Berditsch* from the workgroup *Ulrich*. For derivatives **85** – **87** a minimal inhibitory concentration of 4 – 16  $\mu\text{g/mL}$  against the used gram-positive bacteria strains was determined. However, only peptide **85** showed an activity against the gram-negative bacteria strains. The highly hydrophobic compounds **86** and **87** have an increased hemolytic activity in comparison to **85**. Furthermore, the cytotoxicity of peptide **85** is significant lower compared to Gramicidin S and makes **85** to a suitable lead compound for further optimizations.

## 7. Outlook

In future works, the peptide oligomers with a given degree of oligomerization could be used in additional biomedical experiments and methods, like *ELISA* or cytotoxicity determinations towards neurons. These investigations would give more insights into the biomedical properties of such oligomers. Furthermore, by suitable modification for immobilization on polymeric carrier, these or comparable oligomers could be used to isolate autoantibodies from intravenous immunoglobulin by affinity chromatography. Additionally, the method to synthesize PrP(106-118) oligomers, developed in this work, could be used with longer or other sequences from the prion protein and parts from the A $\beta$  peptide.

In case of the Gramicidin S derivatives the alkyl chain of compound **85** could be shortened to determine the optimal chain length for a high activity towards bacteria strains but a low hemolytic effect. In consideration of the alkyl chain orientation the use of a chain with polar groups, such as amines, should be very interesting. These chains would be oriented to the same side as the ornithine side chains and could increase the interactions with the polar head groups of the lipids. The increased polarity of such peptides could be compensated by using unsymmetrical ketals with an additional alkyl chain. A problem could be the stereoselective synthesis of such hot=Tap derivatives. Furthermore, both D-Phe-Pro turns of the Gramicidin S could be replaced by a hot=Tap moiety.

## 8. Experimenteller Teil

### 8.1. Allgemeine Anmerkungen

#### *Lösungsmittel und Reagenzien:*

Die verwendeten organischen Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destillativ gereinigt. Absolute Lösungsmittel wurden durch Standardmethoden getrocknet und anschließend über 3 Å Molsieb gelagert.<sup>[287]</sup> Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar, TCI, Roth, Bachem oder Merck erworben. Das in der manuellen und automatisierten Peptidsynthese eingesetzte DMF und Piperidin hatte die Reinheit „peptide grade“. Für die HPLC eingesetztes ACN wurde mit der Reinheit „HPLC grade“ kommerziell erworben. Das genutzte Reinstwasser für die HPLC wurde mit einem *Thermo Scientific Barnstead MicroPure* Wasseraufreinigungssystem erhalten. Alle weiteren kommerziell erworbenen Reagenzien wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Bei luft- oder wasserempfindlichen Reaktionen wurde der Kolben im Vorfeld mehrmals mit einem Heißluftfön (630 °C) ausgeheizt und die Reaktion anschließend unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt.

#### *Dünnschichtchromatographie:*

Als stationäre Phase wurden Aluminium-DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma *Merck* verwendet. Die Detektion erfolgte entweder durch Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 254$  nm oder durch Verwendung folgender Färbereagenzien:

Ninhydrin – Lösung: 350 mg Ninhydrin, 100 mL *n*-Butanol, 4 mL Eisessig

KMnO<sub>4</sub> – Lösung: 20 g Kaliumcarbonat, 3 g Kaliumpermanganat, 300 mL H<sub>2</sub>O, 5 mL 10%ige Natronlauge

#### *Flashchromatographie:*

Für flashchromatographische Aufreinigungen wurde als stationäre Phase Kieselgel 60 M (Korngröße 0,040-0,063 mm, 230-400 *mesh*) von *Merck* genutzt. Die Elution erfolgte bei Raumtemperatur unter Verwendung eines Pressluft-Überdrucks.



*Kernresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie):*

Die NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten aufgenommen:

- *Bruker AV II 300* für  $^1\text{H}$  (300.13 MHz) und  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz) Routinemessungen
- *Bruker DRX-400* für  $^1\text{H}$  (399.95 MHz),  $^{13}\text{C}$  (100.57 MHz) und 2D-Spektren in organischen Lösungsmitteln
- *Bruker DRX-500* und *Bruker AV III HD 500* für  $^1\text{H}$  (je 500.13 MHz),  $^{13}\text{C}$  (je 125.76 MHz) und 2D-Spektren in organischen Lösungsmitteln
- *Bruker AV III 500* für  $^1\text{H}$  (500.20 MHz),  $^{13}\text{C}$  (125.78 MHz) und 2D-Spektren in organischen Lösungsmitteln
- *Bruker AV II 600* für  $^1\text{H}$  (600.13 MHz) und 2D-Spektren in organischen Lösungsmitteln oder wässrigen Phosphatpuffern mit der *WATERGATE*-Pulssequenz zur Wasserunterdrückung

Die Routinemessungen am *AV II 300* erfolgten durch einen automatischen Probenwechsler. Die Aufnahme der NMR-Spektren an den Geräten *DRX-400*, *DRX-500*, *AV III 500*, *AV III HD 500* erfolgte ausschließlich durch Mitarbeitern der NMR-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg. Messungen am *Bruker AV II 600* wurden zum Teil durch Mitarbeiter der NMR-Abteilung und zum Teil selbst durchgeführt.

Die Kalibrierung der Spektren erfolgte im Fall von deuterierten organischen Lösungsmitteln anhand des Resonanzsignals des entsprechenden Lösungsmittels (DMSO- $d_6$ :  $^1\text{H}$ : 2.50 ppm,  $^{13}\text{C}$ : 39.52 ppm;  $\text{CDCl}_3$ :  $^1\text{H}$ : 7.26 ppm,  $^{13}\text{C}$ : 77.16; MeOH- $d_3$ :  $^1\text{H}$ : 3.31 ppm,  $^{13}\text{C}$ : 49.00 ppm).<sup>[288]</sup> Bei Messungen in Phosphatpuffer/ $\text{D}_2\text{O}$  9:1 wurde TSP- $d_4$  als interner Standard verwendet ( $^1\text{H}$ : 0.00 ppm). Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in *parts per million* (ppm) angegeben und wurden aus der Mitte des Kopplungsmusters oder im Falle eines Multipletts anhand der Ausdehnung des Signals abgelesen. Die ermittelten Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben.

Die angegebenen Multiplizitäten sind phänomenologisch, was bedeutet, dass sie ihrer Erscheinung im Spektrum und nicht ihrer theoretisch zu erwartenden Aufspaltung entsprechen. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, dd = Dublett eines Dubletts, ddd =

Dublett eines Doppeldubletts, m = Multiplett. Protonen von diastereotopen Protonenpaaren, die stereochemisch nicht zugeordnet werden konnten, wurden mit dem Index „t“ für das tieffeldige oder dem Index „h“ für das hochfeldige Proton bezeichnet. Aromatische Protonen, welche nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden mit dem Index „arom.“ gekennzeichnet. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch die Auswertung der 2D-Spektren (COSY, TOCSY, HSQC, HMBC und ROESY/NOESY).

#### *Massenspektrometrie:*

Die Aufnahme der Spektren erfolgte durch Mitarbeiter der massenspektrometrischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg an einem *Thermo Fischer Scientific Finnigan LTQ-FT* Massenspektrometer. Die angegebenen Werte aus den HRMS-Spektren sind Masse-zu-Ladung-Verhältnisse der Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit. Die HRMS-Spektren der A $\beta$ - und PrP-Peptide wurden an einer HPLC-MS (*Agilent 1100 Series*) aufgenommen.

#### *UV/Vis-Spektroskopie:*

Die Messungen zur Bestimmung der Harzbeladung wurden an einem *Thermo Scientific Multiskan Go* in PE-Einmalküvetten ( $d = 1$  cm) durchgeführt. Die Aufnahme der UV/Vis-Spektren bei der ARS-Methode wurden am gleichen Gerät von 300 – 600 nm in einer 96-well Mikrotiterplatte der Firma *Brand* aufgenommen.

#### *CD-Spektroskopie:*

Die Spektren wurden an einem *JASCO J-810* CD-Spektrometer aufgenommen. Es wurde eine *HELMA 110-QS* Quarzglasküvette ( $d = 0,1$  cm) verwendet. Die Ansprechzeit betrug 8 s, die Bandbreite 1 nm, die Datenaufnahmerate 0,1 nm und die Datenaufnahmegeschwindigkeit 10 nm/min. Die aufgenommen Spektren stellen den Durchschnitt aus drei Messungen dar. Die Gramicidin S Derivate und der Wildtyp wurden bei einer Konzentration von 100 – 150  $\mu$ M in MeOH vermessen.

Die gemessene Elliptizität wurde in die mittlere molare Elliptizität pro Rest ( $\theta_{\text{MRE}}$ ) umgerechnet (Gleichung 7). Dieser Wert gibt den durchschnittlichen Beitrag jeder Aminosäure am Gesamtsignal an.

$$\theta_{\text{MRE}} = \frac{\Delta\varepsilon \cdot M_r}{c \cdot d \cdot n} \text{ (Grad cm}^2 \text{ dmol}^{-1}\text{)}$$

**Gleichung 7:** Berechnung zur mittleren molaren Elliptizität pro Rest.  $\Delta\varepsilon$ : gemessene Elliptizität,  $M_r$ : Molekulargewicht,  $c$ : Konzentration in mg/mL,  $d$ : Schichtdicke der Küvette in cm,  $n$ : Anzahl der Peptidbindungen.

#### *Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC):*

Die analytischen HPLC-Chromatogramme wurden an einem *Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000* System bei 28 °C aufgenommen. Dieses besteht aus einer *LPG-3400SD* Pumpe, einem *WPS-3000SL* Probennehmer, einem *TCC-3000SD* Säulenofen und einem *DAD-3000* Detektor. Als stationäre Phase wurde eine *ACE UltraCore 2.5 SuperC18* Säule (150 x 2,1 mm, 2,5 µm, 95 Å) verwendet. Als Fließmittel wurden folgende Eluenten bei einer Flussrate von 0,45 mL/min genutzt: A: H<sub>2</sub>O + 0,1% TFA, B: ACN + 0,085% TFA. Die angegebenen Retentionszeiten  $t_R$  entsprechen den absoluten Retentionszeiten, da kein Totzeitmarker verwendet wurde.

Für semi-präparative Anwendungen wurde ein *Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000* semi-präparatives System, bestehend aus einer *HPG-3200BX* Pumpe, einem *ERC Series-300* Lösungsmittelentgaser, einem *MWD-3000* Detektor und einem *AFC-3000* Fraktionskollektor, genutzt. Als stationäre Phase wurde entweder eine *Macherey-Nagel VP Nucleodur C18 Gravity* Säule (125 x 21 mm, 5 µm, 110 Å) bei einer Flussrate von 15 mL/min, oder eine *ACE 5 SuperC18* Säule (150 x 10 mm, 5 µm, 90 Å) mit einem Fluss von 7,0 mL/min verwendet. Als Eluenten wurden dieselben Fließmittel wie bei dem analytischen HPLC-System genutzt. Nach der Aufreinigung wurden die Verbindungen an einer Gefriertrocknungsanlage des Typs *Alpha 2-4 LD plus* der Firma *Christ* gefriergetrocknet.

#### *ARS-Methode:*

Für alle Stammlösungen und Verdünnungen wurde Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4) genutzt. Die UV/Vis-Spektren wurden im Bereich von 300 und 600 nm aufgenommen. Für die Peptide **64** und **65** wurde eine 4 mM, für ARS sowie die Polyole **50** und **51** eine 1 mM und für die hot=Tap-Template **48** und **49** eine 2 mM Stammlösung hergestellt. Für jeden Messansatz wurde ein Gesamtvolumen von 200 µL verwendet. Die entsprechenden Mengen der Stammlösungen wurden in

einem *well* einer 96-*well* Mikrotiterplatte der Firma *Brand* miteinander vermischt und auf 200 µL mit Kaliumphosphatpuffer verdünnt.

## 8.2. Allgemeine Vorschriften für die Festphasenpeptidsynthese

Die Festphasenpeptidsynthesen wurden mittels Fmoc-Strategie in DMF mit 2-Chlortritylchlorid-Polystyrolharz (2-CTC, 200-400 mesh, 1% DVB, Kapazität = 1,42 mmol/g) als polymeren Träger durchgeführt. Die Ansatzgröße, ausgenommen die Harzbeladung, betrug bei der manuellen und der automatisierten Synthese 0,100 mmol.

### *Beladung des 2-CTC-Harzes:*

Die zu beladene Menge 2-CTC-Harz wurde in einer Glasfritte unter Durchmischung der Suspension durch einen Stickstoffstrom bei Raumtemperatur in DMF für 30 min gequellt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abfiltriert und 1,0 Äq. der Fmoc-geschützten Aminosäure und 5,0 Äq. DIPEA in DMF zum Harz gegeben. Unter einem Stickstoffstrom wurde das Reaktionsgemisch für 1 h durchmischt. Nach dreimaligem Waschen des Harzes mit DMF wurden die verbliebenen Beladungsstellen durch eine zweimalige Behandlung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/DIPEA (80:15:5) für jeweils 30 min besetzt. Nach diesem *Capping* wurde das Harz je dreimal mit DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und MeOH gewaschen, ehe es *in vacuo* getrocknet wurde. Die Harzbeladung wurde mittels UV/Vis-Spektroskopie bestimmt. Hierzu wurde zunächst eine definierte Menge des Harzes (2 – 3 mg) abgewogen und mit 1 mL 25% Piperidin-Lösung in DMF versetzt, wodurch die Fmoc-Schutzgruppe abgespalten wurde. Nach einer Reaktionszeit von 30 min wurde die Suspension mit 5 mL MeOH verdünnt und die Absorption des entstandenen Fluoren-Derivats bei 289 nm und 301 nm gemessen. Die Beladung des Harzes wurde anschließend mit Gleichung 8 berechnet.

$$B \left[ \frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right] = \frac{E \cdot V [\text{mL}]}{\epsilon \left[ \frac{\text{mL}}{\text{mmol} \cdot \text{cm}} \right] \cdot d [\text{cm}] \cdot m_{\text{Harz}} [\text{g}]}$$

**Gleichung 8:** Formel zur Berechnung der Harzbeladung. B = Harzbeladung, E = Extinktion, V = Gesamtvolumen,  $\epsilon$  = Extinktionskoeffizient, d = Schichtdicke der Küvette, m = Harzmasse

*Manuelle Festphasenpeptidsynthese:*

Die manuelle Synthese wurde mit dem entsprechend beladenen Harz in einer Glasfritte bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Durchmischung des Harzes wurde durch einen Stickstoffstrom gewährleistet. Es wurde folgendes Protokoll verwendet:

- 1) Quellen in DMF für 20 min
- 2) Entfernung der Fmoc-Gruppe mit 25%iger Piperidin-Lösung in DMF für 10 min
- 3) Entfernung der Fmoc-Gruppe mit 25%iger Piperidin-Lösung in DMF für 10 min
- 4) Waschen mit DMF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und DMF (je dreimal)
- 5) Peptidkupplung mit je 3,0 Äq. Fmoc-AS-OH, HOBt und HBTU sowie 8,0 Äq. DIPEA in DMF für 60 min
- 6) Waschen mit DMF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF (je dreimal)

Die Schritte 2 – 6 wurden solange durchgeführt, bis das Peptid vollständig aufgebaut war. Im Fall einer N-terminalen Fmoc-Aminosäure wurde die Schutzgruppe des Peptids vor der Abspaltung vom Harz entfernt. Bei der Synthese von N-terminal boronsäuremodifizierten Peptiden konnte die gewünschte Boronsäure ungeschützt mit dem gezeigten Protokoll verwendet werden. Eine finale Entschützung des N-Terminus war in diesem Fall nicht nötig.

*Automatisierte Festphasenpeptidsynthese:*

Vor allem längere Peptide und N-terminal boronsäuremodifizierte Peptide wurden mittels automatisierter Festphasenpeptidsynthese an einem *LibertyBlue* Peptidsynthesizer der Firma *CEM* dargestellt. Dieser Syntheseroboter ermöglicht eine schnelle Peptidkupplung mit weniger Lösungsmittelaufwand durch eine mikrowellenunterstützte Synthese. Für die Darstellung der Peptide wurde folgendes Protokoll verwendet:

- Fmoc-Abspaltung: T = 50 °C (30 W), 3 min, 20% Piperidin in DMF
- Aminosäurekupplung:
  - ➔ Für alle Aminosäuren außer Fmoc-Arg(Pbf)-OH:  
T = 50 °C (30 W), 10 min, DIC/Oxyma mit je 5,0 Äq.
  - ➔ Für Fmoc-Arg(Pbf)-OH:  
T = 25 °C (0 W), 25 min, T = 50 °C (30 W), 11 min, DIC/Oxyma je 5,0 Äq.
- Waschen: dreimal mit DMF nach der Fmoc-Abspaltung

*Abspaltung des Peptids vom Harz und Entfernung der Seitenkettenschutzgruppen:*

Das synthetisierte Peptid wurde mit TFA/H<sub>2</sub>O/Phenol/TIPS (88:5:5:2) vom Harz abgespalten. Dabei wurde die Suspension für 3 – 4 h bei Raumtemperatur durch einen Stickstoffstrom durchmischt. Im Fall von methioninhaltigen Peptiden wurde eine Mischung aus TFA/H<sub>2</sub>O/1,2-Ethandithiol/TIPS (94:2,5:2,5:1) verwendet. Anschließend wurde das Harz noch einmal mit der Abspalllösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer auf etwa 1 mL eingeeengt und anschließend in kalten Diethylether getropft. Das synthetisierte Peptid präzipitierte und die erhaltene Suspension wurde zentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde im Anschluss abdekantiert und der Rückstand zweimal mit Diethylether gewaschen. Danach wurde der Rückstand *in vacuo* getrocknet, abschließend in H<sub>2</sub>O/ACN (5:1) gelöst und an einer Gefriertrocknungsanlage (*Alpha 2-4 LD plus* der Firma *Christ*) getrocknet.

### 8.3. Allgemeine Synthesevorschriften

*Allgemeine Vorschrift 1:* Acetonidenschutzung der Hot-Tap-Derivate mittels 95% TFA<sub>aq.</sub>.

Die Verbindung wurde in 95% TFA<sub>aq.</sub> gelöst (0,05 – 0,07 M Lösung). Die Lösung wurde für 1 – 2 h bei Raumtemperatur gerührt, ehe das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flashchromatographie gereinigt.

*Allgemeine Vorschrift 2:* Acetonidentschützung der hot=Tap-Derivate mittels 95% TFA<sub>aq.</sub>.

Die Verbindung wurde in 95% TFA<sub>aq.</sub> gelöst (0,05 – 0,07 M Lösung). Nach Rühren für 1 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde erneut in 95% TFA<sub>aq.</sub> aufgenommen und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Diese Prozedur wurde insgesamt vier- bis fünfmal durchgeführt. Der erhaltene Rückstand wurde anschließend flashchromatographisch gereinigt.

*Allgemeine Vorschrift 3:* Hydrierung der Azidgruppe.

Zu einer Lösung der Verbindung in Methanol (0,04 – 0,06 M Lösung) wurde 5% Pd/C (wassernass, 20 w%) hinzugefügt. Die erhaltene Suspension wurde 14 – 18 h bei Raumtemperatur unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (Ballon) gerührt. Anschließend wurde die Suspension über einen Spritzenfilter filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung weiter eingesetzt.

*Allgemeine Vorschrift 4:* Methylesterverseifung unter milden Bedingungen mittels Me<sub>3</sub>SnOH.<sup>[237]</sup>

Trimethylzinnhydroxid (3 – 5 Äq.) wurde zu einer Lösung der Methylesterverbindung in 1,2-Dichlorethan (0,04 – 0,06 M Lösung) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 80 °C gerührt bis mittels DC ein kompletter Umsatz festgestellt werden konnte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt, dreimal mit 0,2 N HCl-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand am Vakuum getrocknet. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt und enthielt gelegentlich noch Trimethylzinnsalze.

*Allgemeine Vorschrift 5:* Peptidkupplung in Lösung durch Verwendung von HOBt und HBTU.

Die Carbonsäureverbindung (1,0 Äq.), HOBt (1,5 Äq.) und HBTU (1,5 Äq.) wurden in DMF gelöst. Die Lösung wurde mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde DIPEA (4,0 Äq.) und die Aminoverbindung (1,1 Äq.) hinzugegeben. Die

Reaktionslösung wurde für 14 – 18 h gerührt. Dabei erreichte sie Raumtemperatur. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in EtOAc und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, wobei die organische Phase einmal mit 0,5 N HCl-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen wurde. Nach Trocknen der organischen Phase über  $\text{MgSO}_4$  und Filtration, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließend wurde das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt.

*Allgemeine Vorschrift 6:* Entfernung der di-*tert*-butylsilyl-Schutzgruppen mittels  $\text{HF}_{\text{aq}}$  und Pyridin.

Die silylgeschützte Verbindung wurde in Acetonitril in einem Eppendorf-Tube<sup>®</sup> gelöst (0,04 – 0,07 M Lösung). Zu dieser Lösung wurde zunächst Pyridin (5,0 Äq. pro Schutzgruppe) und anschließend 40%  $\text{HF}_{\text{aq}}$  (15,0 Äq. pro Schutzgruppe) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 s mit Hilfe eines Vortexer durchmischt. Die resultierende Suspension wurde im Anschluss für 2 h bei Raumtemperatur stehen gelassen, ehe durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung der pH-Wert auf 7 – 8 eingestellt wurde. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende Rückstand mittels präparativer RP-HPLC gereinigt.

*Allgemeine Vorschrift 7:* Zyklisierung der linearen Gramacidin S-Analoga in Lösung mittels HATU und HOAt.

Zu einer Lösung von HATU und HOAt (je 3,0 Äq.) in 90 mL DMF wurde DIPEA (15,0 Äq.) hinzugefügt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Das seitenkettengeschützte Rohpeptid, gelöst in 10 mL DMF, wurde über eine Stunde bei 0 °C zugetropft und die Reaktionslösung wurde dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Das zyklisierte Rohpeptid wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.



*Allgemeine Vorschrift 8:* Finale Boc-Entschützung der Ornithine in Gramacidin S-Analoga.

Die zyklisierten Rohpeptide wurden in 6 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Anschließend wurde 1 mL TFA hinzugefügt und die resultierende Lösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel auf die Hälfte reduziert und mit 10 mL Toluol verdünnt. Das Lösungsmittel wurde erneut auf die Hälfte reduziert und ein weiteres Mal mit 10 mL Toluol verdünnt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer komplett entfernt und der erhaltene Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Abschließend wurde das Rohprodukt über semi-präparative RP-HPLC gereinigt und lyophilisiert.

*Allgemeine Vorschrift 9:* Boronsäureveresterung der bizyklischen Thiazolidinlactame im Zweikomponentensystem in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Zu einer Lösung des entsprechenden Diols (20,0 – 30,0 mM) in DMSO-*d*<sub>6</sub> (0,60 – 0,70 mL) wurde 3-Acetamidophenylboronsäure (**F7**) gegeben (1,0 Äq.). Die Reaktionslösung wurde in ein NMR-Röhrchen überführt. Bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hatte (6 – 15 h), wurden in verschiedenen Zeitintervallen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (300 MHz, 300K) aufgenommen. Die Umsatzbestimmung zum entsprechenden Boronsäureester sowie die Überprüfung des genauen Verhältnisses zwischen Boronsäure und Diol, wurden durch die Integration der <sup>1</sup>H-NMR-Signale aller Spezies durchgeführt.

*Allgemeine Vorschrift 10:* Darstellung der Aβ-Miniamyloide im Zweikomponentensystem in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Zu einer Lösung eines hot=Tap-Oligomers (1,25 – 2,50 μmol, 1,0 Äq.) in 0,5 mL DMSO-*d*<sub>6</sub> wurde das Peptid **52** (1,0 Äq. pro Diol) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde in ein NMR-Röhrchen überführt. Abschließend wurden die gebildeten Aβ-Miniamyloide mittels NMR-Spektroskopie analysiert, wobei sich bei den durchgeführten Experimenten nach 15 h das Gleichgewicht eingestellt hatte.

*Allgemeine Vorschrift 11:* Darstellung der A $\beta$ -Miniamyloide im Dreikomponentensystem in DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Zu einer Lösung eines hot=Tap-Oligomers (1,20 – 1,80  $\mu$ mol, 1,0 Äq.) in 0,6 mL DMSO-*d*<sub>6</sub> wurde 2-Formylphenylboronsäure (1,0 Äq. pro Diol) und das A $\beta$ -Peptid (1,0 Äq. pro Diol) hinzugefügt. Wenn nötig wurde NEt<sub>3</sub> hinzugegeben, um den N-Terminus des Peptids zu deprotonieren, da dieses als TFA-Salz eingesetzt wurde. Basierend auf der eingesetzten Menge des Templats wurde somit eine 2,0 – 3,0 mM Lösung des entsprechenden Miniamyloids erhalten. Die Reaktionslösung wurde in ein NMR-Röhrchen überführt. Abschließend wurden die gebildeten A $\beta$ -Miniamyloide mittels NMR-Spektroskopie analysiert. Nach 15 h konnte bei allen Reaktionen ein vollständiger Umsatz beobachtet werden.

*Allgemeine Vorschrift 12:* Boronsäureveresterung bei pH = 7,0 mit einfachen Boronsäuren.

Zu einer Lösung von N<sub>3</sub>-hot=Tap-OMe (**18**, 1,00 mg, 3,47  $\mu$ mol, 1,0 Äq.) in 450  $\mu$ L Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,0) wurde 1,0 Äq. der entsprechenden Boronsäure und 50  $\mu$ L D<sub>2</sub>O gegeben. Die resultierende Reaktionslösung wurde anschließend in ein NMR-Röhrchen überführt. Der pH-Wert dieser Lösung wurde überprüft und wenn nötig entweder mit verdünnter KOH-Lösung oder verdünnter Phosphorsäure auf pH = 7,0 eingestellt. Die Umsatzbestimmung zum entsprechenden Boronsäureester sowie die Überprüfung des genauen Verhältnisses zwischen Boronsäure und Diol, wurden durch die Integration der <sup>1</sup>H-NMR-Signale aller Spezies durchgeführt.

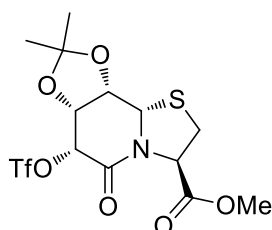
*Allgemeine Vorschrift 13:* Darstellung der PrP(106-118)-Oligomere im Zweikomponentensystem im wässrigen Milieu.

Zu einer Lösung des hot=Tap-Homooligomers (0,250 – 1,00  $\mu$ mol, 1,0 Äq.) in 450  $\mu$ L Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4) wurde das entsprechende benzoboroxolmodifizierte PrP-Peptid (1,3 Äq. pro Diol) und 50  $\mu$ L D<sub>2</sub>O gegeben. Bei einem vollständigen Umsatz ergäbe dies eine 0,500 – 2,00 mM Lösung des gewünschten PrP-Oligomers. Die resultierende Reaktionslösung wurde anschließend in ein NMR-Röhrchen überführt. Der pH-Wert dieser Lösung wurde überprüft und wenn nötig entweder mit verdünnter KOH-Lösung oder verdünnter Phosphorsäure

auf pH = 7,4 eingestellt. Neben der Überprüfung der genauen Verhältnisse zwischen dem Templat und dem benzboboroxolmodifizierten Peptid wurden die gebildeten Oligomere abschließend mittels NMR-Spektroskopie analysiert.

#### 8.4. Darstellung der Verbindungen

##### 8a(S)H-(7R,8S)-O-isopropyliden-5-oxo-(6R)-trifluoromethansulfonyloxy-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (1)

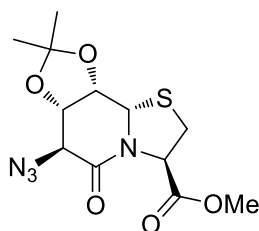


C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> [435,39]

Verbindung **1** wurde ausgehend von 2,3-Isopropyliden-D-Ribonolacton wie in der Literatur beschrieben synthetisiert.<sup>[206,207]</sup> Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 6.04 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz, 1H), 5.34 (t, <sup>3</sup>*J* = 3.7 Hz, 1H), 5.23 (d, <sup>3</sup>*J* = 1.8 Hz, 1H), 4.92 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz, 1H), 4.60 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.21 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

##### 8a(S)H-(6S)-Azido-(7S,8S)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (2)

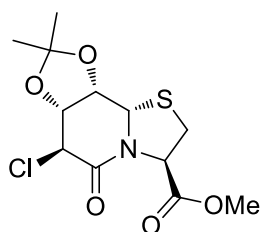


C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [328,34]

Verbindung **2** wurde ausgehend von **1** (934 mg, 2,15 mmol, 1,0 Äq.) wie in der Literatur beschrieben synthetisiert.<sup>[206,207]</sup> Das Produkt konnte als leicht gelber Feststoff erhalten werden (500 mg, 1,52 mmol, 71%) Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: 5.33 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.4 Hz, 1H), 5.10 (d, <sup>3</sup>*J* = 1.9 Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.16 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

**8a(S)H-(6S)-Chloro-(7R,8S)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (3)**



C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>5</sub>S [321,78]

Zu einer Lösung von **1** (190 mg, 0,436 mmol, 1,0 Äq.) in 5,0 mL DMF wurde Lithiumchlorid (27,8 mg, 0,655 mmol, 1,5 Äq.) bei 0 °C hinzugefügt. Der Ansatz wurde für 17 h gerührt, dabei wurde Raumtemperatur erreicht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 15 mL EtOAc und 5 mL Wasser aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit je 15 mL EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1) gereinigt. Verbindung **3** konnte als weißer Feststoff erhalten werden (100 mg, 0,311 mmol, 71%).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 5.32 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H, H3), 5.24 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, H8a), 4.72 (dd, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1H, H7),

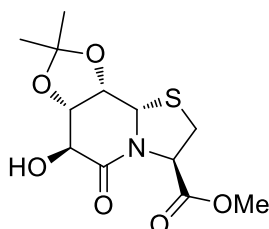
4.66 (dd,  $^3J = 2.0$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, H8), 4.43 (d,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H, H6), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 1.2$  Hz, 1H, H2), 3.11 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, H2), 1.30 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.3 (COOMe), 162.8 (C5), 109.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 76.3 (C7), 75.1 (C8), 61.5 (C3), 59.7 (C8a), 52.6 (COOCH<sub>3</sub>), 51.7 (C6), 31.3 (C2), 26.03 (CCH<sub>3</sub>), 24.0 (CCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2993, 2953, 2145, 1728, 1677, 1436, 1412, 1382, 1362, 1303, 1290, 1263, 1245, 1210, 1162, 1141, 1109, 1086, 1052, 1010, 982, 958, 936, 891, 848, 818, 803, 778, 762, 698, 618, 593, 561, 539, 518, 499, 460, 426, 399.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 344.0330, gef.: 344.0332.

**8a(S)H-(6S)-Hydroxy-(7S,8S)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (4)**



C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>S [303,33]

Zu einer Lösung von **1** (4,41 g, 10,1 mmol, 1,0 Äq.) in 65 mL DMF wurde KNO<sub>2</sub> (2,16 g, 25,3 mmol, 2,5 Äq.) und 18-Krone-6 (6,69 g, 25,3 mmol, 2,5 Äq.) bei 0 °C hinzugefügt. Der Ansatz wurde für 17 h gerührt, wobei Raumtemperatur erreicht wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 80 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 40 mL H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 80 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und die flashchromatographische Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1) lieferte Derivat **4** als leicht gelben Feststoff (2,46 g, 8,11 mmol, 80%).

**DC:**  $R_f = 0.31$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

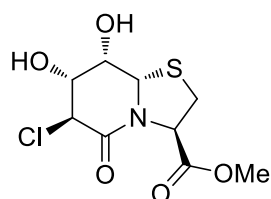
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 6.43 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz, 1H, OH), 5.25-5.19 (m, 2H, H3, H8a), 4.53 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, H8), 4.41 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.7 Hz, 1H, H7), 3.99 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.7 Hz, 1H, H6), 3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.12-3.08 (m, 2H, H2), 1.27 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 169.8 (COOCH<sub>3</sub>), 167.5 (C5), 108.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 76.1 (C8), 76.0 (C7), 70.1 (C6), 61.0 (C3), 59.6 (C8a), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 31.2 (C2), 26.1 (CCH<sub>3</sub>), 23.9 (CCH<sub>3</sub>).

**IR:** ν [cm<sup>-1</sup>] = 3437, 2989, 2955, 2933, 1751, 1672, 1440, 1412, 1377, 1353, 1324, 1288, 1252, 1229, 1205, 1179, 1160, 1145, 1109, 1083, 1062, 1007, 994, 976, 889, 847, 815, 774, 758, 696, 638, 563, 541, 518, 476, 396, 382.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>SN<sub>a</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 326.0669, gef.: 326.0668.

**8a(*S*)H-(6*S*)-Chloro-(7*R*,8*S*)-dihydroxy-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3(*R*)-carbonsäuremethylester (5)**



C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>5</sub>S [281,71]

Diol **5** wurde ausgehend von **3** (80,9 mg, 0,251 mmol, 1,0 Äq.) nach der *allgemeinen Vorschrift 1* synthetisiert. Nach flashchromatographischer Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:3) konnte das Produkt als weißer Feststoff erhalten werden (50,6 mg, 0,180 mmol, 71%).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.63 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:1)

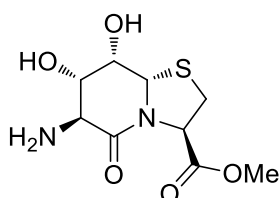
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 6.07-5.56 (bs, 2H, OH), 5.08-5.05 (m, 1H, H8a), 5.03 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, 1H, H3), 4.32 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 1H, H6), 3.99-3.92 (m, 2H, H7, H8), 3.69 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.28 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1H, H2), 3.06 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 1H, H2).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 169.8 (COOCH<sub>3</sub>), 163.4 (C5), 73.6 (C7), 68.4 (C8), 64.9 (C8a), 61.6 (C3), 59.9 (C6), 52.5 (COOCH<sub>3</sub>), 30.8 (C2).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3413, 3005, 2955, 1748, 1734, 1725, 1672, 1644, 1433, 1350, 1326, 1301, 1278, 1246, 1218, 1194, 1145, 1113, 1087, 1053, 1026, 1005, 991, 975, 919, 879, 851, 804, 787, 773, 754, 711, 689, 637, 607, 566, 505, 471, 419, 395.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 304.0017, gef.: 304.0020.

**8a(S)H-(6S)-Amino-(7S,8S)-dihydroxy-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (F5)**



C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [262,28]

Nach der *allgemeinen Vorschrift 3* wurde ausgehend von **F3** (90,0 mg, 0,312 mmol, 1,0 Äq.) das Diol **F5** synthetisiert. Das Produkt wurde als leicht gelber Feststoff erhalten (71,5 mg, 0,273 mmol, 87%).

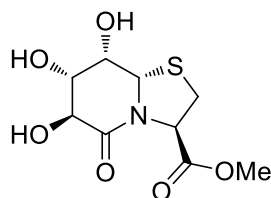
**$^1\text{H}$ -NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 5.38 (d,  $^3J$  = 4.7 Hz, 1H, 8-OH), 5.19 (bs, 1H, 7-OH), 4.98-4.93 (m, 2H, H3, H8a), 3.96-3.90 (m, 1H, H8), 3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.63 (dd,  $^3J$  = 9.7 Hz,  $^3J$  = 2.0 Hz, 1H, H7), 3.38 (d,  $^3J$  = 9.7 Hz, 1H, H6), 3.26 (dd,  $^2J$  = 11.4 Hz,  $^3J$  = 7.4 Hz, 1H, H2), 3.02 (dd,  $^2J$  = 11.4 Hz,  $^3J$  = 5.3 Hz, 1H, H2), 2.04 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 170.3 (COOCH<sub>3</sub>), 168.7 (C5), 72.9 (C7), 67.5 (C8), 65.1 (C8a), 60.6 (C3), 53.2 (C6), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 30.8 (C2).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3362, 3330, 3264, 2953, 2885, 2859, 1747, 1649, 1591, 1413, 1352, 1306, 1269, 1232, 1219, 1199, 1153, 1115, 1085, 1055, 1028, 991, 947, 914, 861, 823, 756, 686, 637, 612, 562, 476, 444, 392.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 263.0696, gef.: 263.0701.

**8a(S)H-(6S,7S,8S)-Trihydroxy-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (6)**



C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>S [263,27]

Ausgehend von **4** (140 mg, 0,462 mmol, 1,0 Äq.) wurde die Synthese des Triols **6** nach der *allgemeinen Vorschrift 1* durchgeführt. Das Produkt konnte nach flashchromatographischer Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:1) als beiger Feststoff erhalten werden (98,5 mg, 0,374 mmol, 81%).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:1)

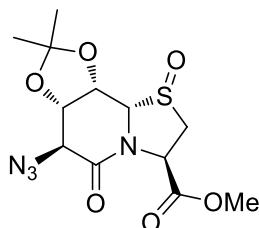
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 5.69-5.15 (m, 3H, OH), 4.99 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, 1H, H3), 4.97 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, H8a), 3.93 (t, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, 1H, H8), 3.89 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, 1H, H6), 3.70 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, H7), 3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.24 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, H2), 3.03 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, 1H, H2).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 170.3 (COOCH<sub>3</sub>), 168.7 (C5), 72.4 (C7), 69.9 (C6), 68.3 (C8), 64.9 (C8a), 60.7 (C3), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 30.93 (C2).

IR: ν [cm<sup>-1</sup>] = 3376, 2961, 1739, 1632, 1439, 1355, 1303, 1187, 1132, 1073, 923, 844, 799, 762, 721, 610, 570, 520, 478, 409, 393.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 264.0547, gef.: 264.0536.



**8a(S)H-(6S)-Azido-(7S,8S)-O-isopropyliden-1,5-dioxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (7)**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [344,34]

Verbindung **2** (60,0 mg, 0,183 mmol, 1,0 Äq.) wurde in 2,0 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Die Lösung wurde auf –50 °C gekühlt und tropfenweise wurde *m*CPBA (~70 %, 33,1 mg, 0,192 mmol, 1,05 Äq.), gelöst in 0,5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, hinzugefügt. Zunächst wurde die Reaktionslösung 5 min bei –50 °C, dann 10 min bei 0 °C und abschließend 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde mit 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 5 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die organische Phase wurde einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, ehe sie über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend filtriert wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand flashchromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 2:1) gereinigt. Verbindung **7** wurde als weißer Feststoff erhalten (46,5 mg, 0,135 mmol, 74%).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 2:1)

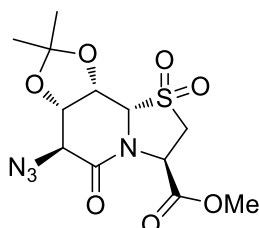
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 5.77 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H, H3), 5.16 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.3 Hz, 1H, H8), 4.67 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.3 Hz, 1H, H8a), 4.61 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.7 Hz, 1H, H7), 4.58 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.6 Hz, 1H, H6), 3.65 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.51 (d, <sup>2</sup>*J* = 13.9 Hz, 1H, H2), 2.81 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1H, H2), 1.25 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 169.0 (COOCH<sub>3</sub>), 163.0 (C5), 110.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82.5 (C8a), 73.8 (C7), 70.4 (C8), 60.3 (C6), 58.8 (C3), 52.6 (COOCH<sub>3</sub>), 51.62 (C2), 25.4 (CCH<sub>3</sub>), 23.7 (CCH<sub>3</sub>).

**IR:** ν [cm<sup>-1</sup>] = 2976, 2960, 2117, 2041, 1732, 1685, 1439, 1404, 1378, 1362, 1343, 1326, 1299, 1281, 1244, 1207, 1169, 1140, 1102, 1079, 1048, 1022, 981, 949, 937, 882, 836, 809, 764, 740, 702, 655, 614, 547, 516, 504, 466, 433.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $C_{12}H_{17}N_4O_6S$   $[M+H]^+$ : 345.0863, gef.: 345.0863.

**8a(S)H-(6S)-Azido-(7S,8S)-O-isopropyliden-1,1,5-trioxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (8)**



$C_{12}H_{16}N_4O_7S$  [360,34]

Verbindung **2** (80,0 mg, 0,244 mmol, 1,0 Äq.) wurde in 3,5 mL  $CH_2Cl_2$  gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde *m*CPBA (~70 %, 181 mg, 0,732 mmol, 3,0 Äq.) bei 0 °C hinzugefügt und 2 d gerührt, wobei die Lösung Raumtemperatur erreichte. Anschließend wurde mit 15 mL  $CH_2Cl_2$  und 7,5 mL ges.  $NaHCO_3$ -Lösung verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde einmal mit 7,5 mL ges.  $NaCl$ -Lösung gewaschen und im Anschluss über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand flashchromatographisch ( $CH_2Cl_2$ /EtOAc 10:1) gereinigt. Sulfon **8** wurde als weißer kristalliner Feststoff erhalten (71,8 mg, 0,199 mmol, 82%).

**DC:**  $R_f = 0.69$  ( $CH_2Cl_2$ /EtOAc 2:1)

**$^1H$ -NMR:** 500 MHz, 300 K,  $DMSO-d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 5.57 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1H, H3), 4.91-4.88 (m, 1H, H8), 4.89 (d,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H, H8a), 4.61-4.57 (m, 2H, H6, H7), 3.94 (d,  $^2J = 13.4$  Hz, 1H, H2), 3.70 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 3.23 (dd,  $^2J = 13.4$  Hz,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, H2), 1.29 (s, 6H,  $C(CH_3)_2$ ).

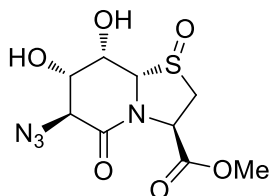
**$^{13}C$ -NMR:** 125 MHz, 300 K,  $DMSO-d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 167.8 ( $COOCH_3$ ), 164.0 (C5), 110.3 ( $C(CH_3)_2$ ), 74.1 (C7), 71.2 (C8), 69.1 (C8a), 61.1 (C6), 53.0 ( $COOCH_3$ ), 52.42 (C3), 50.2 (C2), 25.8 ( $CCH_3$ ), 24.1 ( $CCH_3$ ).

**IR:**  $\nu$  [ $cm^{-1}$ ] = 2954, 2120, 1733, 1695, 1437, 1405, 1379, 1363, 1330, 1302, 1282, 1263, 1246, 1227, 1211, 1184, 1160, 1139, 1119, 1080, 1056, 1021, 973, 958, 946,

884, 851, 838, 812, 802, 767, 743, 720, 697, 661, 639, 609, 562, 545, 531, 516, 487, 468, 441, 415, 407, 394.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $C_{12}H_{17}N_4O_7S$   $[M+H]^+$ : 361.0812, gef.: 361.0816.

**8a(S)-H-(6S)-Azido-(7S,8S)-dihydroxy-1,5-dioxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (9)**



$C_9H_{12}N_4O_6S$  [304,28]

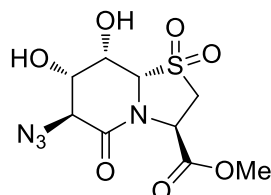
Sulfoxid **9** wurde ausgehend von **7** (37,0 mg, 0,107 mmol, 1,0 Äq.) nach der *allgemeinen Vorschrift 1* dargestellt. Die Fällung in kalten Diethylether lieferte das Produkt als gräulichen Feststoff (12,2 mg, 0,040 mmol, 37%).

**DC:**  $R_f = 0.51$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  5:1)

**$^1H$ -NMR:** 500 MHz, 300 K,  $DMSO-d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 6.21 (d,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H, 8-OH), 5.93-5.83 (bs, 1H, 7-OH), 5.37 (dd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, 1H, H3), 4.53-4.47 (m, 2H, H8, H8a), 4.14 (d,  $^3J = 9.8$  Hz, 1H, H6), 3.86-3.79 (m, 1H, H7), 3.69 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 3.36 (dd,  $^2J = 13.4$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, H2), 3.13 (dd,  $^2J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, 1H, H2).

**$^{13}C$ -NMR:** 125 MHz, 300 K,  $DMSO-d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 169.0 ( $COOCH_3$ ), 165.2 (C5), 84.4 (C8a), 69.7 (C7), 65.4 (C8), 62.3 (C6), 57.0 (C3), 52.5 ( $COOCH_3$ ), 51.0 (C2).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $C_9H_{12}N_4O_6SNa$   $[M+Na]^+$ : 327.0370, gef.: 327.0373.

**8a(S)H-(6S)-Azido-(7S,8S)-dihydroxy-1,1,5-trioxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (10)**

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S [320,28]

Ausgehend von **8** (53,4 mg, 0,148 mmol, 1,0 Äq.) wurde die Synthese nach der *allgemeinen Vorschrift 1* durchgeführt. Verbindung **10** wurde nach flashchromatographischer Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:3) als gräulicher Feststoff erhalten (39,8 mg, 0,124 mmol, 84%).

**DC:**  $R_f = 0.36$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:3)

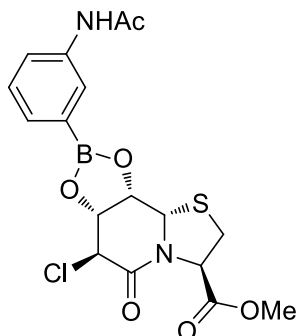
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 6.01 (s, 1H, 8-OH), 5.85 (bs, 1H, 7-OH), 5.41 (dd,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H, H3), 4.70 (d,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H, H8a), 4.31-4.27 (m, 1H, 8-H), 4.20 (d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1H, H6), 3.78 (dd,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H, H7), 3.73 (dd,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H, H2), 3.71 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.45 (dd,  $^2J = 13.4$  Hz,  $^3J = 8.7$  Hz, 1H, H2).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 168.1 (COOCH<sub>3</sub>), 166.2 (C5), 71.3 (C8a), 70.5 (C7), 66.1 (C8), 63.5 (C6), 53.0 (COOCH<sub>3</sub>), 52.9 (C3), 50.2 (C2).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3540, 3385, 2965, 2927, 2126, 1750, 1697, 1438, 1400, 1359, 1341, 1327, 1317, 1287, 1262, 1219, 1185, 1122, 1074, 1054, 998, 981, 959, 935, 874, 841, 799, 775, 720, 705, 625, 584, 558, 550, 496, 448, 411.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>SN<sub>a</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 343.0319, gef.: 343.0325.

**8a(S)H-(6S)-Chloro-(7R,8S)-meta-[N-(Acetyl)amino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (11)**



C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [424,66]

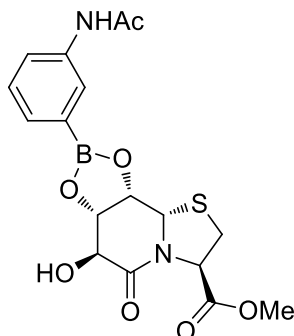
Die Synthese des Boronsäureesters **11** erfolgte nach der *allgemeinen Vorschrift 9*. Es konnte ein Umsatz von 67% ermittelt werden.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 9.97 (s, 1H, NHAc), 7.84 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, H2'), 7.81-7.75 (m, 1H, H4'), 7.35-7.28 (m, 2H, H5', H6'), 5.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.3 Hz, 1H, H8a), 5.30 (dd, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H, H3), 5.14 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.1 Hz, 1H, H7), 5.06 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, 1H, H8), 4.64 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, H6), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.21 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H, H2), 3.07 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, H2), 2.03 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 169.1 (COOCH<sub>3</sub>), 168.3 (NHCO), 162.4 (C5), 139.1 (C3'), 128.9 (C6'), 128.5 (C5'), 127.4 (C1'), 124.8 (C2'), 122.3 (C4'), 77.7 (C7), 76.5 (C8), 61.4 (C3), 60.5 (C8a), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 51.9 (C6), 31.5 (C2), 23.9 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 447.0563, gef.: 447.0557.

**8a(S)H-(6S)-Hydroxy-(7S,8S)-meta-[N-(Acetyl)amino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (12)**



C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S [406,22]

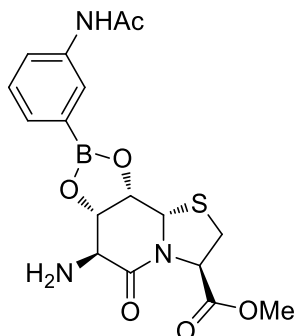
Nach der *allgemeinen Vorschrift 9* wurde Verbindung **12** dargestellt. Es konnte ein Umsatz von 85% bestimmt werden.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 9.97 (s, 1H, NHAc), 7.83 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, 1H, H2'), 7.81-7.78 (m, 1H, H4'), 7.35-7.29 (m, 2H, H5', H6'), 6.67 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.7 Hz, 1H, OH), 5.40 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, 1H, H8a), 5.19 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 0.9 Hz, H3), 4.98 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, 1H, H8), 4.87 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.6 Hz, 1H, H7), 4.16 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.7 Hz, 1H, H6), 3.66 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.18 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H, H2), 3.06 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 1H, H2), 2.03 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 169.5 (COOCH<sub>3</sub>), 168.3 (NHCO), 167.0 (C5), 139.1 (C3'), 129.0 (C6'), 128.5 (C5'), 126.9 (C1'), 124.9 (C2'), 122.4 (C4'), 77.8 (C7 or C8), 77.5 (C7 or C8), 70.7 (C6), 60.8 (C3), 60.2 (C8a), 52.5 (COOCH<sub>3</sub>), 31.4 (C2), 23.9 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 429.0899, gef.: 429.0897.

**8a(S)H-(6S)-Amino-(7S,8S)-meta-[N-(Acetyl)amino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (F12)**



C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [405,23]

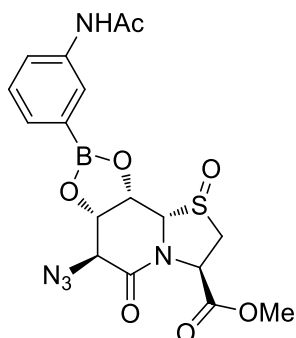
Der Boronsäureester **F12** wurde nach der *allgemeinen Vorschrift 9* dargestellt. Mittels NMR-Spektroskopie wurde ein Umsatz von 77% bestimmt.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 9.96 (s, 1H, NHAc), 7.82 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, 1H, H2'), 7.81-7.78 (m, 1H, H4'), 7.35-7.29 (m, 2H, H5', H6'), 5.66 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.3 Hz, 1H, H8a), 5.18 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H, H3), 4.93 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.4 Hz, 1H, H8), 4.81 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, 1H, H7), 3.67-3.65 (m, 1H, H6), 3.66 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.16 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H, H2), 3.05 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 1H, H2), 2.03 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 169.6 (COOCH<sub>3</sub>), 168.3 (NHCO), 168.2 (C5), 139.0 (C3'), 129.0 (C6'), 128.5 (C5'), 127.1 (C1'), 124.9 (C2'), 122.3 (C4'), 78.4 (C7), 77.6 (C8), 60.9 (C3), 60.0 (C8a), 57.1 (C6), 52.5 (COOCH<sub>3</sub>), 31.3 (C2), 23.9 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 428.1061, gef.: 428.1060.

**8a(S)H-(6S)-Azido-(7S,8S)-meta-[N-(Acetyl)amino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo-1,5-dioxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (13)**



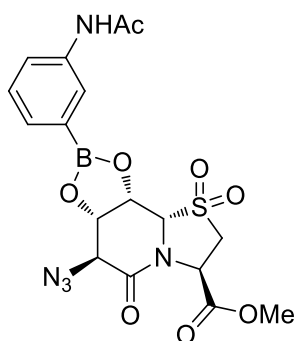
C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S [447,23]

Die Synthese von Verbindung **13** erfolgte nach der *allgemeinen Vorschrift 9*. Es wurde ein Umsatz von 51% ermittelt.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 9.88 (s, 1H, NHAc), 7.73-7.69 (m, 1H, H2'), 7.68-7.64 (m, 1H, H4'), 7.30-7.15 (m, 2H, H5', H6'), 5.69 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1H, H3), 5.49 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, 1H, H8), 4.88 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.9 Hz, 1H, H7), 4.77 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, 1H, H8a), 4.69 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, H6), 3.64 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.53 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.0 Hz, 1H, H2), 3.18-3.13 (m, 1H, H2), 2.02 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 470.0915, gef.: 470.0909.

**8a(S)H-(6S)-Azido-(7S,8S)-meta-[N-(Acetyl)amino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo-1,1,5-trioxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (14)**



C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S [463,23]



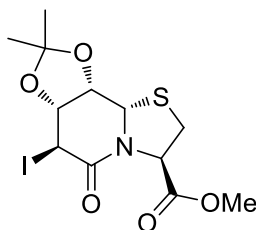
Nach der *allgemeinen Vorschrift 9* wurde die Synthese von **14** durchgeführt. Mittels NMR-Spektroskopie konnte ein Umsatz von 49% bestimmt werden.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 9.91 (s, 1H, NHAc), 7.72 (d,  $^4J$  = 1.2 Hz, 1H, H2'), 7.71-7.67 (m, 1H, H4'), 7.30-7.19 (m, 2H, H5', H6'), 5.54 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 1H, H3), 5.20 (dd,  $^3J$  = 1.9 Hz,  $^3J$  = 7.6 Hz, 1H, H8), 4.94 (d,  $^3J$  = 1.5 Hz, 1H, H8a), 4.83 (dd,  $^3J$  = 2.0 Hz, 7.6 Hz, 1H, H7), 4.67 (d,  $^3J$  = 2.0 Hz, 1H, H6), 3.99 (d,  $^2J$  = 13.3 Hz, 1H, H2), 3.69 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.26 (dd,  $^2J$  = 13.4 Hz,  $^3J$  = 8.7 Hz, 1H, H2), 2.03 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 168.2 (COOCH<sub>3</sub>), 167.7 (NHCO), 163.8 (C5), 138.8 (C3'), 128.5 (C6'), 128.2 (C5'), 124.4 (C2'), 121.4 (C4'), 75.2 (C8), 72.3 (C7), 69.6 (C8a), 62.1 (C6), 53.0 (COOCH<sub>3</sub>), 52.4 (C3), 50.5 (C2), 23.9 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 486.0865, gef.: 486.0862.

**8a(S)H-(6S)-Iodo-(7R,8S)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (15)**



C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>5</sub>S [413,23]

Zu einer Lösung von Verbindung **1** (250 mg, 0,574 mmol, 1,0 Äq.) in 10 mL Aceton wurde NaI (258 mg, 1,72 mmol, 3,0 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei 45 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 50 mL Et<sub>2</sub>O und 15 mL 1 N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und danach über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach

flashchromatographischer Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1) wurde das Derivat **15** als weißes Pulver erhalten (100 mg, 0,242 mmol, 42%).

**DC:**  $R_f = 0.34$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 15:1)

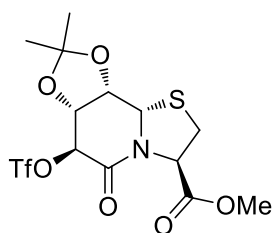
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 5.25 (dd,  $^3J = 6.2$  Hz,  $^3J = 1.4$  Hz, 1H, H3), 5.10 (d,  $^3J = 2.2$  Hz, 1H, H8a), 4.81 (dd,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H, H7), 4.61 (dd,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 2.3$  Hz, 1H, H8), 4.34 (d,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H, H6), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.16 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 1.4$  Hz, 1H, H2), 3.10 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, H2), 1.280 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.277 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.6 (COOCH<sub>3</sub>), 164.6 (C5), 108.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 77.9 (C7), 74.7 (C8), 61.6 (C3), 61.3 (C8a), 52.5 (COOCH<sub>3</sub>), 31.7 (C2), 26.2 (CCH<sub>3</sub>), 24.0 (CCH<sub>3</sub>), 15.9 (C6).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2983, 2954, 2918, 1758, 1736, 1667, 1435, 1409, 1379, 1344, 1310, 1297, 1286, 1270, 1242, 1229, 1205, 1173, 1138, 1103, 1090, 1033, 994, 983, 956, 885, 843, 810, 782, 764, 748, 681, 622, 596, 561, 517, 497, 484, 439, 396, 381.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 435.9686, gef.: 435.9690.

**8a(S)H-(7R,8S)-O-isopropyliden-5-oxo-(6S)-trifluoromethansulfonyloxy-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (16)**



C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> [435,39]

In einem ausgeheizten Kolben wurde Verbindung **4** unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre (1,60 g, 5,28 mmol, 1,0 Äq.) in 20 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Nach Zugabe von Pyridin (0,852 mL, 10,6 mmol, 2,0 Äq.) wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre tropfenweise Tf<sub>2</sub>O (1,33 mL, 7,91 mmol, 1,5 Äq.), gelöst in 3,0 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, hinzugefügt. Im Anschluss wurde der Ansatz

15 min bei 0 °C und dann 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 7 g Eis abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die Wässrige zweimal mit je 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der erhaltene Rückstand am Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. Triflat **16** wurde als bräunlicher Feststoff erhalten (2,10 g, 4,82 mmol, 91%).

**DC:**  $R_f = 0.61$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1)

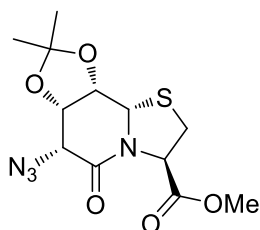
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 5.43 (dd,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H, H3), 5.12 (d,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H, H8a), 5.09 (d,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H, H6), 4.91 (dd,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^3J = 2.40$  Hz, 1H, H7), 4.75 (dd,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H, H8), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.21 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H, H2), 3.11 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H, H2), 1.33 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.0 (COOCH<sub>3</sub>), 159.4 (C5), 110.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.8 (C6), 75.4 (C8), 73.9 (C7), 61.6 (C3), 59.5 (C8a), 52.7 (COOCH<sub>3</sub>), 31.1 (C2), 25.9 (CCH<sub>3</sub>), 24.0 (CCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3003, 2986, 2962, 2932, 1737, 1689, 1413, 1385, 1376, 1363, 1348, 1337, 1296, 1282, 1259, 1244, 1210, 1162, 1140, 1106, 1073, 1025, 977, 960, 932, 904, 871, 850, 839, 807, 724, 710, 694, 628, 601, 574, 561, 544, 500, 438, 402, 388.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 458.0162, gef.: 458.0163.

**8a(S)H-(6R)-Azido-(7S,8S)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (17)**



C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [328,34]

Zu einer Lösung von **16** (2,05 g, 4,71 mmol 1,0 Äq.) in 35 mL DMF wurde NaN<sub>3</sub> (1,53 g, 23,5 mmol, 5,0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 35 mL EtOAc sowie 15 mL H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit je 35 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend filtriert. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine flashchromatographische Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1) lieferte **17** als weißen Feststoff (1,09 g, 3,32 mmol, 71%).

**DC:**  $R_f = 0.33$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1)

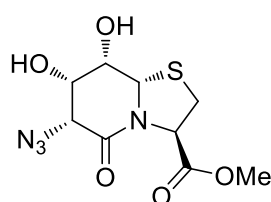
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 5.30 (dd,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H, H3), 4.98 (d,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H, H8a), 4.78 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H, H7), 4.53 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H, H8), 4.28 (d,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H, H6), 3.69 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.23 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H, H2), 3.17 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H, H2), 1.30 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.6 (COOCH<sub>3</sub>), 164.1 (C5), 109.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 76.9 (C8), 76.1 (C7), 61.5 (C3), 59.8 (C8a), 59.4 (C6), 52.6 (COOCH<sub>3</sub>), 32.2 (C2), 26.1 (CCH<sub>3</sub>), 24.2 (CCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2979, 2957, 2935, 2113, 1737, 1668, 1434, 1416, 1385, 1376, 1355, 1339, 1299, 1262, 1238, 1207, 1163, 1139, 1085, 1045, 1018, 974, 900, 876, 857, 845, 828, 807, 781, 745, 690, 658, 615, 583, 558, 535, 517, 450, 422.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 351.0734, gef.: 351.0735.

**8a(S)H-(6R)-Azido-(7S,8S)-dihydroxy-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (18)**



C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [288,28]

Ausgehend von **17** (617 mg, 1,88 mmol, 1,0 Äq.) wurde Verbindung **18** nach der *allgemeinen Vorschrift 2* synthetisiert. Nach flashchromatographischer Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:3) wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (439 mg, 1,52 mmol, 81%).

**DC:**  $R_f = 0.29$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:3)

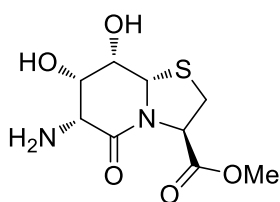
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 5.59-5.50 (m, 2H, 7-OH, 8-OH), 5.09 (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H, H3), 5.02 (d,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H, H8a), 4.20-4.14 (m, 2H, H6, H7), 4.12-4.06 (m, 1H, H8), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.32 (dd,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, H2), 3.03 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H, H2).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 170.0 (COOCH<sub>3</sub>), 164.9 (C5), 69.7 (C7), 66.4 (C8), 65.4 (C8a), 61.0 (C3), 60.4 (C6), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 30.9 (C2).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3426, 2954, 2109, 1736, 1650, 1421, 1353, 1213, 1178, 1150, 1087, 1013, 909, 885, 847, 788, 734, 702, 673, 626, 550, 445, 414.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 311.0421, gef.: 311.0424.

**8a(S)H-(6R)-Amino-(7S,8S)-dihydroxy-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (19)**



C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [262,28]

Ausgehend von Diol **18** (17,0 mg, 0,059 mmol, 1,0 Äq.) wurde die Synthese nach der *allgemeinen Vorschrift 3* durchgeführt. Die Verbindung **19** konnte als beiger Feststoff erhalten werden (15,0 mg, 0,057 mmol, 97%).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 5.06 (dd,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H, H3); 4.99 (d,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H, H8a), 4.06 (t,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H, H8), 3.94 (dd,  $^3J = 5.4$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz, 1H, H7), 3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.49 (d,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H, H6),

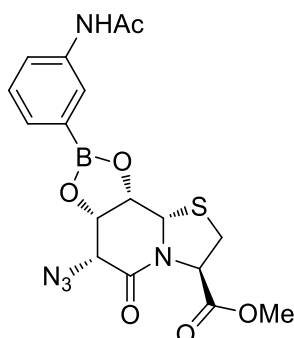
3.28 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H, H2), 3.02 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H, H2).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 170.2 (COOCH<sub>3</sub>), 169.6 (C5), 67.9 (C8), 67.7 (C7), 65.5 (C8a), 60.9 (C3), 52.9 (C6), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 30.8 (C2).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3417, 3343, 3290, 2945, 2648, 2529, 1735, 1670, 1594, 1420, 1379, 1353, 1329, 1289, 1276, 1220, 1178, 1150, 1130, 1102, 1066, 1012, 996, 912, 892, 868, 854, 819, 807, 770, 733, 704, 643, 617, 558, 541, 527, 473, 424, 391.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 263.0707, gef.: 263.0697.

**8a(S)H-(6R)-Azido-(7S,8S)-meta-[N-(Acetyl)amino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (20)**



C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S [431,23]

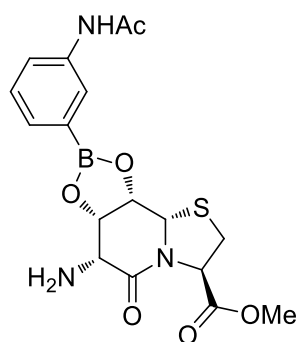
Die Synthese von Verbindung **20** wurde nach der *allgemeinen Vorschrift 9* durchgeführt. Mittels NMR-Spektroskopie konnte ein Umsatz von  $\geq 95\%$  bestimmt werden.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 9.98 (s, 1H, NHAc), 7.83 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, H2'), 7.81 (dt,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, H4'), 7.36-7.32 (m, 1H, H5'), 7.32-7.28 (m, 1H, H6'), 5.27 (dd,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^3J = 0.8$  Hz, 1H, H3), 5.22 (dd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz, 1H, H7), 5.16 (d,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H, H8a), 4.96 (dd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H, H8), 4.47 (d,  $^3J = 3.8$  Hz, 1H, H6), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.24 (dd,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 1.0$  Hz, 1H, H2), 3.15 (dd,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H, H2), 2.03 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 169.3 (COOCH<sub>3</sub>), 168.4 (NHCO), 163.7 (C5), 139.1 (C3'), 129.0 (C6'), 128.5 (C5'), 127.0 (C1'), 124.9 (C2'), 122.5 (C4'), 78.4 (C8), 78.3 (C7), 61.4 (C3), 60.4 (C8a), 60.0 (C6), 52.8 (COOCH<sub>3</sub>), 32.4 (C2), 24.0 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 454.0966, gef.: 454.0963.

**8a(S)H-(6R)-Amino-(7S,8S)-meta-[N-(Acetyl)amino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (21)**



C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [405,23]

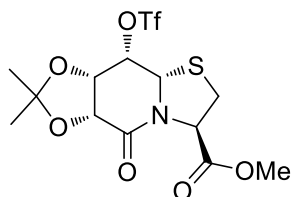
Die Synthese von **21** wurde nach der *allgemeinen Vorschrift 9* durchgeführt. Es konnte ein Umsatz von  $\geq 95\%$  bestimmt werden.

**$^1\text{H}$ -NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 9.95 (s, 1H, NHAc), 7.85-7.75 (m, 2H, H2', H4'), 7.35-7.28 (m, 2H, H5', H6'), 5.20 (d,  $^3J$  = 1.8 Hz, 1H, H8a), 5.14 (dd,  $^3J$  = 5.9 Hz,  $^3J$  = 1.1 Hz, 1H, H3), 4.94 (dd,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^3J$  = 3.7 Hz, 1H, H7), 4.89 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^3J$  = 1.9 Hz, 1H, H8), 3.80 (d,  $^3J$  = 3.6 Hz, 1H, H6), 3.66 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.20 (dd,  $^2J$  = 11.6 Hz,  $^3J$  = 1.0 Hz, 1H, H2), 3.15 (dd,  $^2J$  = 11.5 Hz,  $^3J$  = 6.3 Hz, 1H, H2), 2.03 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 169.5 (COOCH<sub>3</sub>), 168.8 (C5), 168.2 (NHCO), 138.9 (C3'), 128.8 (C6'), 128.2 (C5'), 127.2 (C1'), 124.7 (C2'), 122.0 (C4'), 78.5 (C7), 78.4 (C8), 60.8 (C3), 60.4 (C8a), 53.8 (C6), 52.3 (COOCH<sub>3</sub>), 32.1 (C2), 23.6 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 406.1242, gef.: 406.1240.

**8a(S)H-(6R,7S)-O-isopropyliden-5-oxo-(8S)-trifluoromethansulfonyloxy-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridine-3(R)-carbonsäuremethylester (22)**

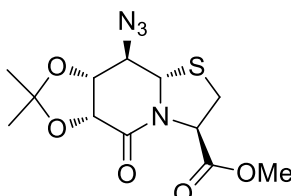


C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> [435,39]

Verbindung **22** wurde ausgehend von 2,3-Isopropyliden-D-Ribonolacton, wie in der Literatur beschrieben, synthetisiert.<sup>[206]</sup> Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>: δ [ppm] = 5.69 (dd, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, 1H), 5.24 (d, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J = 1.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.79 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (dd, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

**8a(S)H-(8R)-Azido-(6R,7R)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (23)**

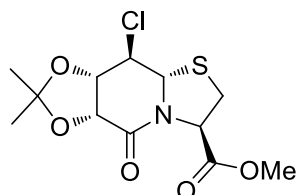


C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [328,34]

Verbindung **23** wurde ausgehend von **22** (200 mg, 0,459 mmol, 1,0 Äq.), wie in der Literatur beschrieben, synthetisiert.<sup>[206]</sup> Das Produkt konnte als leicht gelber Feststoff erhalten werden (98,8 mg, 0,301 mmol, 66%) Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>: δ [ppm] = 5.51 (t, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H), 4.76 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (d, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (dd, <sup>3</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).



**8a(S)H-(8R)-Chloro-(6R,7S)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (24)**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>5</sub>S [321,78]

Eine Lösung von **22** (200 mg, 0,459 mmol, 1,0 Äq.) in 8,5 mL DMF wurde auf 0 °C gekühlt und mit LiCl (60,0 mg, 1,38 mmol, 3,0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde dann bei 0 °C für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit 10 mL H<sub>2</sub>O aufgenommen und dreimal mit je 30 mL EtOAc extrahiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand flashchromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1) gereinigt. Die Verbindung **24** konnte als weißer Feststoff erhalten werden (75,4 mg, 0,234 mmol, 51%).

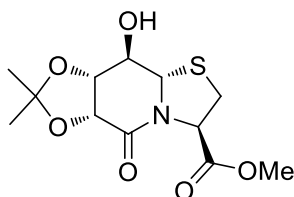
**DC:**  $R_f = 0.36$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 5.29 (dd,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz, 1H, H3), 5.09 (d,  $^3J = 10.3$  Hz, 1H, H8a), 4.85 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, H6), 4.65 (t,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H, H7), 4.02 (dd,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 8.7$  Hz, 1H, H8), 3.69 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.45 (dd,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H, H2), 3.13 (dd,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz, 1H, H2), 1.40 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.3 (COOCH<sub>3</sub>), 164.2 (C5), 110.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 78.3 (C7), 73.5 (C6), 63.2 (C8a), 62.34 (C3), 62.31 (C8), 52.7 (COOCH<sub>3</sub>), 29.6 (C2), 26.6 (CCH<sub>3</sub>), 24.8 (CCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2991, 2949, 2925, 2854, 1741, 1664, 1415, 1387, 1372, 1350, 1333, 1310, 1264, 1242, 1227, 1210, 1160, 1137, 1094, 1073, 1012, 992, 970, 939, 881, 865, 844, 814, 793, 747, 727, 657, 618, 605, 535, 513, 468, 417, 394, 381.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 322.0510, gef.: 322.0513.

**8a(S)H-(8R)-Hydroxy-(6R,7R)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (25)**C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>S [303,33]

Eine Lösung von **22** (190 mg, 0,436 mmol, 1,0 Äq.) in 7 mL DMF wurde auf 0 °C gekühlt, mit KNO<sub>2</sub> (130 mg, 1,53 mmol, 3,5 Äq.) sowie 18-Krone-6 (403 mg, 1,53 mmol, 3,5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL H<sub>2</sub>O beendet und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 35 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde flashchromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1) gereinigt. Derivat **25** wurde als gelber Feststoff erhalten (75,0 mg, 0,247 mmol, 57%).

**DC:**  $R_f = 0.27$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1)

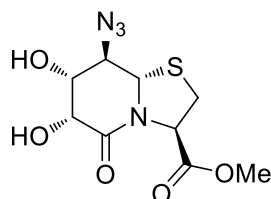
**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 6.15 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, 8-OH), 5.15 (dd,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H, H3), 4.78 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, H6), 4.71 (d,  $^3J = 9.6$  Hz, 1H, H8a), 4.34 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, H7), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.40 – 3.32 (m, 2H, H8, H2), 3.08 (dd,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H, H2), 1.36 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 100 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.6 (COOCH<sub>3</sub>), 165.2 (C5), 109.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 78.5 (C7), 74.2 (C8), 73.2 (C6), 63.5 (C8a), 61.8 (C3), 52.5 (COOCH<sub>3</sub>), 29.8 (C2), 26.8 (CCH<sub>3</sub>), 24.9 (CCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3394, 2989, 2977, 2937, 1750, 1649, 1435, 1381, 1359, 1333, 1267, 1211, 1195, 1180, 1160, 1106, 1087, 1044, 1005, 968, 929, 864, 837, 813, 785, 715, 667, 638, 608, 587, 552, 507, 479, 449.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 326.0669, gef.: 326.0669.

**8a(S)H-(8R)-Azido-(6R,7R)-dihydroxy-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (26)**



C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [288,28]

Verbindung **26** wurde ausgehend von **23** (90,0 mg, 0,274 mmol, 1,0 Äq.) nach der *allgemeinen Vorschrift 1* synthetisiert. Nach flashchromatographischer Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:3) konnte das Produkt als weißer Feststoff erhalten werden (62,1 mg, 0,215 mmol, 78%).

**DC:**  $R_f = 0.40$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:3)

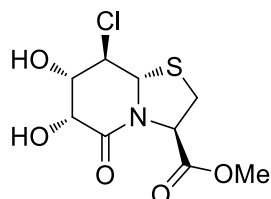
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 5.81 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, 6-OH), 5.64 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, 7-OH), 5.13 (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H, H3), 4.64 (d,  $^3J = 9.5$  Hz, 1H, H8a), 4.19 (dd,  $^3J = 6.0$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H, H6), 3.92 (ddd,  $^3J = 6.1$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H, H7), 3.75 (dd,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H, H8), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.40 (dd,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H, H2), 3.18 (dd,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H, H2).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.7 (COOCH<sub>3</sub>), 167.6 (C5), 71.5 (C7), 69.2 (C6), 65.7 (C8), 61.8 (C8a), 60.5 (C3), 52.6 (COOCH<sub>3</sub>), 30.3 (C2).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3489, 3375, 2945, 2918, 2884, 2227, 2108, 1749, 1657, 1460, 1448, 1435, 1382, 1347, 1327, 1292, 1272, 1251, 1230, 1219, 1195, 1180, 1136, 1108, 1084, 1045, 1025, 997, 982, 923, 868, 837, 825, 684, 657, 634, 613, 567, 557, 544, 508, 436, 409.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SN<sub>a</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 311.0421, gef.: 311.0424.

**8a(S)H-(8R)-Chloro-(6R,7S)-dihydroxy-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (27)**



C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>5</sub>S [281,71]

Das Derivat **27** wurde ausgehend von **24** (50,0 mg, 0,155 mmol, 1,0 Äq.) nach der *allgemeinen Vorschrift 1* synthetisiert. Nach flashchromatographischer Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:3) konnte das Produkt als beiger Feststoff erhalten werden (39,9 mg, 0,142 mmol, 92%).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.39 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:3)

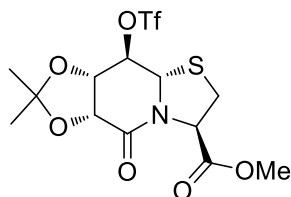
**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 5.74 (s, 1H, 7-OH), 5.62 (s, 1H, 6-OH), 5.18 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.1 Hz 1H, H3), 4.99 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, 1H, H8a), 4.41-4.35 (m, 1H, H6), 4.10-4.03 (m, 1H, H7), 3.93 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, 1H, H8), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.37 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1H, H2), 3.19 (d, <sup>2</sup>*J* = 11.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.4 Hz, 1H, H2).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 100 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 169.6 (COOCH<sub>3</sub>), 168.1 (C5), 74.0 (C7), 69.1 (C6), 64.2 (C8), 63.9 (C8a), 61.2 (C3), 52.6 (COOCH<sub>3</sub>), 30.0 (C2).

**IR:** ν [cm<sup>-1</sup>] = 3356, 2980, 2954, 2921, 1750, 1689, 1672, 1441, 1379, 1357, 1341, 1310, 1263, 1228, 1202, 1180, 1128, 1096, 1078, 1035, 1008, 995, 976, 923, 859, 827, 800, 755, 658, 632, 597, 570, 552, 513, 449, 414, 380.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 304.0017, gef.: 304.0016.

**8a(S)H-(6R,7S)-O-isopropyliden-5-oxo-(8R)-trifluoromethansulfonyloxy-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridine-3(R)-carbonsäuremethylester (28)**



C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> [435,39]

In einem ausgeheizten Kolben wurde zu einer Lösung von **25** (80,0 mg, 0,264 mmol, 1,0 Äq.) in 2 mL Dichlormethan trockenes Pyridin (0,404 mL, 5,01 mmol, 19 Äq.) unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann wurde Tf<sub>2</sub>O (0,133 µL, 0,792 mmol, 3,0 Äq.), gelöst in 1 mL Dichlormethan, langsam zugetropft und für 1 h bei 0 °C gerührt. Nach der Entfernung des Eisbades wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 – 10 g Eis abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 15 mL 0,5 N HCl-Lösung, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde Verbindung **28** als brauner Feststoff erhalten (93,0 mg, 0,214 mmol, 81%) und ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.77 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

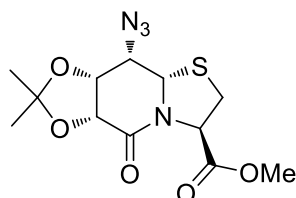
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 5.34 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.7 Hz, 1H, H3), 5.31 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.8 Hz, 1H, H8a), 4.99 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1H, H6), 4.95 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 1H, H8), 4.82 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H, H7), 3.70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.53 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 1H, H2), 3.22 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.8 Hz, 1H, H2), 1.40 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 169.2 (COOCH<sub>3</sub>), 164.2 (C5), 111.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 87.7 (C8), 75.4 (C7), 73.2 (C6), 61.8 (C3), 58.9 (C8a), 52.8 (COOCH<sub>3</sub>), 29.8 (C2), 26.4 (CCH<sub>3</sub>), 25.1 (CCH<sub>3</sub>).

**IR:** ν [cm<sup>-1</sup>] = 2960, 2924, 2853, 1758, 1676, 1409, 1386, 1329, 1262, 1244, 1202, 1161, 1139, 1079, 1033, 1012, 975, 954, 926, 898, 881, 864, 845, 818, 802, 781, 760, 735, 665, 610, 572, 504, 395.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $C_{13}H_{16}F_3NO_8S_2Na$   $[M+Na]^+$ : 458.0162, gef.: 458.0161.

**8a(S)H-(8S)-Azido-(6R,7R)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (29)**



$C_{12}H_{16}N_4O_5S$  [328,34]

Eine Lösung von **28** (85,6 mg, 0,197 mmol, 1,0 Äq.) in 2,5 mL DMF wurde auf 0 °C gekühlt und mit  $NaN_3$  (64,0 mg, 0,985 mmol, 5,0 Äq.) versetzt. Die entstandene Suspension wurde bei 0 °C für 16 h gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit 10 mL  $H_2O$  versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten org. Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand flashchromatographisch ( $CH_2Cl_2$ /EtOAc 10:1) gereinigt. Verbindung **29** wurde in Form von beigen, nadelförmigen Kristallen erhalten (48,0 mg, 0,146 mmol, 74%).

**DC:**  $R_f = 0.29$  ( $CH_2Cl_2$ /EtOAc 10:1)

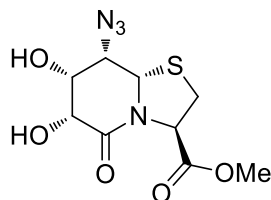
**$^1H$ -NMR:** 400 MHz, 300 K,  $DMSO-d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 5.35 (dd,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H, H3), 4.99 (d,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H, H8a), 4.81 (dd,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H, H7), 4.72 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 1H, H6), 4.50 (dd,  $^3J = 4.3$  Hz,  $^3J = 1.4$  Hz, 1H, H8), 3.68 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 3.21 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H, H2), 3.14 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H, H2), 1.46 (s, 3H,  $CCH_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $CCH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR:** 100 MHz, 300 K,  $DMSO-d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 169.5 ( $COOCH_3$ ), 165.2 (C5), 110.4 ( $C(CH_3)_2$ ), 74.0 (C7), 71.3 (C6), 60.9 (C3), 60.8 (C8), 59.8 (C8a), 52.6 ( $COOCH_3$ ), 30.8 (C2), 25.3 ( $CCH_3$ ), 24.1 ( $CCH_3$ ).

**IR:**  $\nu$  [ $cm^{-1}$ ] = 2955, 2920, 2853, 2197, 2128, 1737, 1672, 1435, 1396, 1383, 1374, 1353, 1341, 1315, 1283, 1216, 1181, 1164, 1136, 1116, 1094, 1035, 1009, 975, 937, 924, 871, 843, 821, 797, 692, 643, 595, 556, 540, 506, 481, 411, 384.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $C_{12}H_{16}N_4O_5SNa$   $[M+Na]^+$ : 351.0734, gef.: 351.0737.

**8a(S)H-(8S)-Azido-(6R,7R)-dihydroxy-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (30)**



$C_9H_{12}N_4O_5S$  [288,28]

Ausgehend von **29** (40,4 mg, 0,123 mmol, 1,0 Äq.) wurde die Synthese nach der *allgemeinen Vorschrift 1* durchgeführt. Nach flashchromatographischer Aufreinigung ( $CH_2Cl_2/EtOAc$  1:3) wurde Verbindung **30** als blass beiger Feststoff erhalten (22,1 mg, 0,077 mmol, 62%).

**DC:**  $R_f = 0.22$  ( $CH_2Cl_2/EtOAc$  1:3)

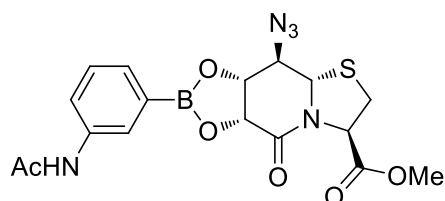
**$^1H$ -NMR:** 400 MHz, 300 K,  $DMSO-d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 5.47 (d,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H, 7-OH), 5.43 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, 6-OH), 5.15 (dd,  $^3J = 7.1$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H, H3), 5.10 (d,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H, H8a), 4.29 – 4.24 (m, 2H, H7, H8), 4.15 (t,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H, H6), 3.67 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 3.28 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, H2), 3.10 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz, 1H, H2).

**$^{13}C$ -NMR:** 100 MHz, 300 K,  $DMSO-d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 169.9 ( $COOCH_3$ ), 168.6 (C5), 68.6 (C7), 67.9 (C6), 61.8 (C8a), 60.7 (C3), 60.6 (C8), 52.5 ( $COOCH_3$ ), 31.1 (C2).

**IR:**  $\nu$  [ $cm^{-1}$ ] = 3361, 2956, 2925, 2853, 2113, 1738, 1679, 1653, 1432, 1416, 1373, 1346, 1320, 1271, 1232, 1192, 1181, 1135, 1098, 1066, 1045, 1013, 1000, 979, 919, 887, 839, 810, 796, 699, 658, 609, 588, 550, 528, 511, 471, 455, 437, 382.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $C_9H_{12}N_4O_5SNa$   $[M+Na]^+$ : 311.0421, gef.: 311.0418.

**8a(S)H-(8R)-Azido-(6R,7R)-meta-[N-(Acetyl)amino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (31)**



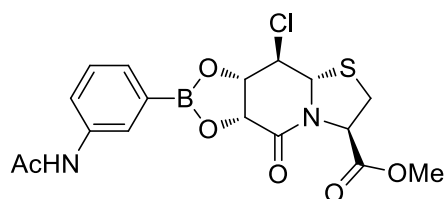
C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S [431,23]

Die Synthese des Boronsäureesters **31** wurde nach der *allgemeinen Vorschrift 9* durchgeführt. Mittels NMR-Spektroskopie konnte ein Umsatz von 66% ermittelt werden.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 9.98 (s, 1H, NH), 7.90 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.3 Hz, 1H, H2'), 7.83-7.79 (m, 1H, H4'), 7.40-7.30 (m, 2H, H5', H6'), 5.34 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.2 Hz, 1H, H3), 5.16 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, 1H, H6), 4.92 (t, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 1H, H7), 4.87 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.1 Hz, 1H, H8a), 4.12 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 1H, H8), 3.70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.37 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 2H, H2), 3.17 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.3 Hz, 1H, H2), 2.03 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 454.0966, gef.: 454.0962.

**8a(S)H-(8R)-Chloro-(6R,7S)-meta-[N-(Acetyl)amino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (32)**



C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [424,66]

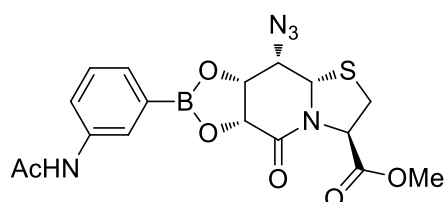
Die Synthese des Boronsäureesters **32** wurde nach der *allgemeinen Vorschrift 9* durchgeführt. Mittels NMR-Spektroskopie konnte ein Umsatz von 69% ermittelt werden.



**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 9.99 (s, 1H, NH), 7.89 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.1 Hz, 1H, H2'), 7.83-7.80 (m, 1H, H4'), 7.40-7.29 (m, 2H, H5', H6'), 5.31 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 1H, H3), 5.23-5.13 (m, 2H, H6, H8a), 5.06 (t, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, H7), 4.44 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 1H, H8), 3.71 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.37 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 1H, H2), 3.13 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 2.03 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 447.0561, gef.: 447.0559.

**8a(S)H-(8S)-Azido-(6R,7R)-meta-[N-(Acetyl)amino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (33)**



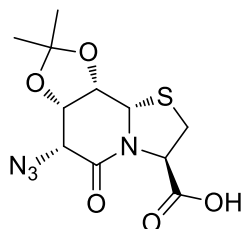
C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S [431,23]

Die Synthese des Boronsäureesters **33** wurde nach der *allgemeinen Vorschrift 9* durchgeführt. Mittels NMR-Spektroskopie konnte ein Umsatz von 91% ermittelt werden.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 9.98 (s, 1H, NH), 7.98 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.3 Hz, 1H, H2'), 7.80-7.75 (m, 1H, H4'), 7.41-7.32 (m, 2H, H5', H6'), 5.40 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, 1H, H3), 5.31 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.3 Hz, 1H, H7), 5.14 (d, <sup>3</sup>*J* = 1.4 Hz, 1H, H8a), 5.04 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, 1H, H6), 4.71 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H, H8), 3.70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.23 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 1H, H2), 3.17 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, 1H, H2), 2.04 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 454.0966, gef.: 454.0960.

**8a(S)H-(6R)-Azido-(7S,8S)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäure (34)**



C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [314,32]

Die Synthese wurde ausgehend von **17** (215 mg, 0,655 mmol, 1,0 Äq.) nach der *allgemeinen Vorschrift 4* durchgeführt. Das Carbonsäurederivat **34** wurde als leicht gelber Feststoff erhalten (201 mg, 0,639 mmol, 98%).

**DC:**  $R_f = 0.23$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:1 + 1% AcOH)

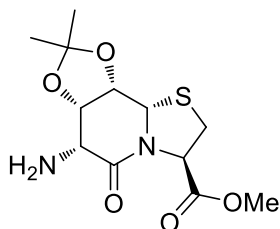
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 13.15 (bs, 1H, COOH), 5.15 (dd,  $^3J = 6.2$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1H, H3), 4.94 (d,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H, H8a), 4.76 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H, H7), 4.51 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H, H8), 4.24 (d,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H, H6), 3.19 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, H2), 3.15 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H, H2), 1.30 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 170.6 (COOH), 163.8 (C5), 109.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 76.9 (C8), 76.0 (C7), 61.7 (C3), 59.7 (C8a), 59.4 (C6), 32.3 (C2), 26.1 (CCH<sub>3</sub>), 24.2 (CCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3219, 2998, 2923, 2114, 1759, 1663, 1428, 1390, 1380, 1355, 1340, 1324, 1268, 1256, 1212, 1158, 1144, 1089, 1078, 1052, 1039, 982, 971, 916, 898, 878, 856, 846, 807, 787, 774, 735, 695, 654, 610, 558, 534, 517, 504, 450, 423.

**HRMS (ESI(-)):** ber. für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 313.0612, gef.: 313.0614.

**8a(S)H-(6R)-Amino-(7S,8S)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (35)**



C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [302,35]

Ausgehend von **17** (295 mg, 0,898 mmol, 1,0 Äq.) wurde die Synthese nach der *allgemeinen Vorschrift 3* durchgeführt. Die Aminoverbindung **35** konnte als weißer Schaum erhalten werden (268 mg, 0,886 mmol, 99%).

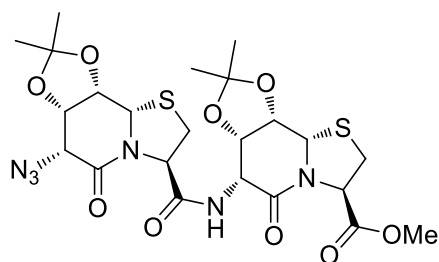
**DC:**  $R_f = 0.57$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 5.19 (dd,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^3J = 1.2$  Hz, 1H, H3), 4.99 (d,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H, H8a), 4.52 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz, 1H, H7), 4.45 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H, H8), 3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.58 (d,  $^3J = 3.2$  Hz, 1H, H6), 3.21 (dd,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H, H2), 3.12 (dd,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^3J = 1.2$  Hz, 1H, H2), 1.81 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.26 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 170.0 (COOCH<sub>3</sub>), 169.5 (C5), 108.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 77.1 (C8), 77.0 (C7), 61.3 (C3), 60.1 (C8a), 53.5 (C6), 52.5 (COOCH<sub>3</sub>), 32.2 (C2), 26.21 (CCH<sub>3</sub>), 24.09 (CCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3579, 3370, 2987, 2935, 1737, 1672, 1601, 1416, 1373, 1335, 1284, 1247, 1206, 1179, 1163, 1139, 1086, 1069, 1040, 1008, 975, 919, 893, 845, 803, 770, 724, 665, 628, 518, 459, 420, 389.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 303.1009, gef.: 303.1008.

**Azido-(hot<sup>P</sup>=Tap)<sub>2</sub>-OMe (36)**C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> [598,65]

Ausgehend von **34** (82,8 mg, 0,263 mmol, 1,0 Äq.) und der Aminoverbindung **35** (87,6 mg, 0,290 mmol, 1,1 Äq.) wurde die Synthese nach der *allgemeinen Vorschrift 5* durchgeführt. Nach flashchromatographischer Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:1) wurde das acetonidgeschützte Dimer **36** als weißer Feststoff erhalten (138 mg, 0,231 mmol, 88%).

**DC:**  $R_f = 0.28$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:1)

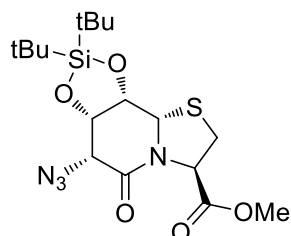
**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 8.16 (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, NH), 5.32 (dd,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H, Tap2-H3), 5.24 (dd,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H, Tap4-H3), 5.17 (d,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H, hot3-H8a), 5.01 (d,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H, hot1-H8a), 4.80-4.75 (m, 2H, hot1-H7, hot3-H6), 4.63 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz, 1H, hot3-H7), 4.55-4.50 (m, 2H, hot1-H8, hot3-H8), 4.26 (d,  $^3J = 3.3$  Hz, 1H, hot1-H6), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.23 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H, Tap4-H2), 3.21 (dd,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H, Tap2-H2), 3.16 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H, Tap4-H2), 3.09 (dd,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H, Tap2-H2), 1.31 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.8 (COOCH<sub>3</sub>), 168.9 (CONH), 164.8 (hot3-C5), 164.7 (hot1-C5), 109.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 108.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 77.3 (hot1-C8), 76.9 (hot3-C8), 76.3 (hot1-C7), 74.6 (hot3-C7), 62.7 (Tap2-C3), 61.4 (Tap4-C3), 60.5 (hot1-C8a), 60.0 (hot3-C8a), 59.5 (hot1-C6), 52.6 (COOCH<sub>3</sub>), 52.0 (hot3-C6), 33.0 (Tap2-C2), 32.3 (Tap4-C2), 26.2 (CCH<sub>3</sub>), 26.1 (CCH<sub>3</sub>), 24.2 (CCH<sub>3</sub>), 24.1 (CCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2987, 2936, 2112, 1738, 1667, 1522, 1420, 1376, 1336, 1256, 1209, 1162, 1086, 1044, 1010, 978, 899, 883, 840, 811, 739, 692, 629, 612, 557, 512, 461, 440, 422.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 621.1408, gef.: 621.1397.

**8a(S)H-(6R)-Azido-(7S,8S)-di-*tert*-butyl-[1,3,2]dioxasilolo-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (37)**



C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SSi [428,58]

In einem ausgeheizten Kolben wurde das Diol **18** (800 mg, 2,78 mmol, 1,0 Äq.) unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Nach der Zugabe von 2,6-Lutidin (1.29 mL, 11,1 mmol, 4,0 Äq.) wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss wurde tropfenweise (tBu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (1,36 mL, 4,16 mmol, 1,5 Äq.) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 15 h unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt, wobei sie Raumtemperatur erreichte. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 15 mL H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1) gereinigt. Verbindung **37** konnte als beiger Feststoff erhalten werden (930 mg, 2,17 mmol, 78%).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.46 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1)

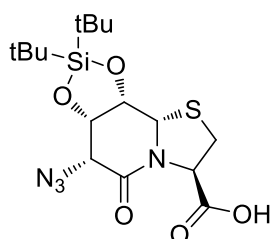
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 5.07 (dd, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, 1H, H3), 5.03 (d, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, 1H, H8a), 4.82 (dd, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 1H, H7), 4.52 (dd, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, 1H, H8), 4.10 (d, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H, H6), 3.70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.26 (dd, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1H, H2), 3.23 (dd, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, 1H, H2), 1.02 (s, 9H, tBu), 0.94 (s, 9H, tBu).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 169.2 (COOCH<sub>3</sub>), 164.2 (C5), 75.6 (C7), 75.4 (C8), 61.2 (C3), 61.0 (C8a), 60.2 (C6), 52.7 (COOCH<sub>3</sub>), 32.1 (C2), 26.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2939, 2911, 2861, 2112, 1753, 1683, 1474, 1437, 1420, 1362, 1335, 1279, 1267, 1211, 1192, 1182, 1143, 1080, 1021, 1012, 998, 911, 899, 873, 855, 825, 810, 785, 734, 679, 658, 632, 615, 593, 555, 535, 501, 443, 424.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SSiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 451.1442, gef.: 451.1441.

**8a(S)H-(6R)-Azido-(7S,8S)-di-*tert*-butyl-[1,3,2]dioxasilolo-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäure (38)**



C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SSi [414,55]

Die Synthese wurde nach der *allgemeinen Vorschrift 4* mit **37** (400 mg, 0,923 mmol, 1,0 Äq.) durchgeführt. Derivat **38** wurde als gelber Feststoff erhalten (352 mg, 0,849 mmol, 91%).

**DC:**  $R_f$  = 0.13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:3 + 1 % AcOH)

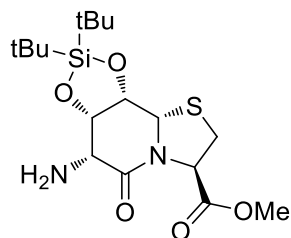
**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 4.89 (bs, 1H, H8a), 4.77 (dd, <sup>3</sup> $J$  = 7.6 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 4.6 Hz, 1H, H7), 4.74-4.65 (m, 1H, H3), 4.44 (dd, <sup>3</sup> $J$  = 7.6 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 2.1 Hz, 1H, H8), 3.92 (d, <sup>3</sup> $J$  = 4.1 Hz, 1H, H6), 3.17-3.04 (m, 2H, H2), 1.01 (s, 9H, tBu), 0.93 (s, 9H, tBu).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 150 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 163.5 (C5), 75.7 (C7), 75.3 (C8), 62.7 (C3), 60.8 (C8a), 60.4 (C6), 32.7 (C2), 26.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 2861, 2110, 1659, 1470, 1423, 1345, 1259, 1188, 1086, 1020, 901, 868, 822, 781, 652, 592, 549, 442.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup>: 415.1466, gef.: 415.1459.

**8a(S)H-(6R)-Amino-(7S,8S)-di-*tert*-butyl-[1,3,2]dioxasilolo-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (39)**



C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [402,58]

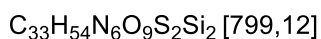
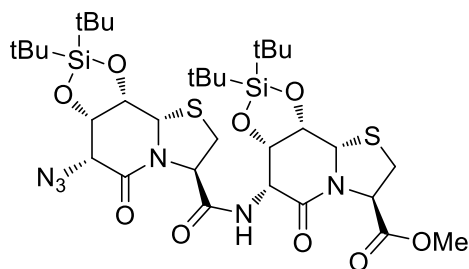
Ausgehend von **37** (380 mg, 0,886 mmol, 1,0 Äq.) wurde die Synthese nach der *allgemeinen Vorschrift 3* durchgeführt. Die Verbindung **39** wurde als gelber Feststoff isoliert (346 mg, 0,859 mmol, 97%).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 5.05 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.1 Hz, 1H, H8a), 5.00 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, H3), 4.57 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, 1H, H7), 4.48 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.1 Hz, 1H, H8), 3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.49 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.7 Hz, 1H, H6), 3.23 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 1H, H2), 3.17 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, H2), 1.00 (s, 9H, tBu), 0.90 (s, 9H, tBu).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 169.7 (COOCH<sub>3</sub>), 169.7 (C5), 75.7 (C8), 75.1 (C7), 61.2 (C8a), 61.0 (C3), 54.5 (C6), 52.6 (COOCH<sub>3</sub>), 32.0 (C2), 26.94 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.87 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR:** ν [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 2893, 2858, 1745, 1674, 1593, 1470, 1416, 1363, 1339, 1287, 1213, 1182, 1141, 1094, 1066, 1028, 875, 823, 778, 743, 651, 592, 531, 506, 441.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup>: 403.1714, gef.: 403.1717.

**Azido-{hot=Tap[(7*S*,8*S*)-di-*tert*-butyl-[1,3,2]dioxasilolo]}<sub>2</sub>-OMe (40)**

Die Synthese wurde ausgehend von **38** (357 mg, 0,862 mmol, 1,0 Äq.) und **39** (382 mg, 0,948 mmol, 1,1 Äq.) nach der *allgemeinen Vorschrift 5* durchgeführt. Nach flashchromatographischer Aufreinigung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  1:1) konnte das Dimer **40** als beiger Feststoff erhalten werden (503 mg, 0,629 mmol, 73%).

**DC:**  $R_f = 0.64$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  1:1)

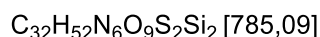
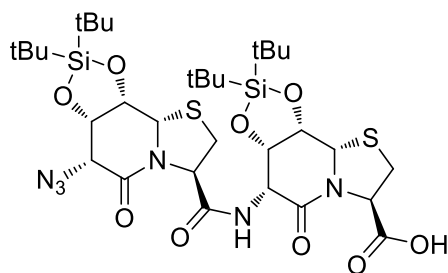
**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz, 300 K,  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 8.17 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H, NH), 5.33 (dd,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^3J = 0.8$  Hz, 1H, Tap2-H3), 5.19 (d,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H, hot3-H8a), 5.04-5.00 (m, 2H, hot1-H8a, Tap4-H3), 4.80 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H, hot1-H7), 4.71 (dd,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H, hot3-H6), 4.63 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H, hot3-H7), 4.51 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H, hot3-H8), 4.47 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H, hot1-H8), 4.01 (d,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H, hot1-H6), 3.69 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.27-3.22 (m, 2H, Tap2-H2, Tap4-H2), 3.20 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H, Tap4-H2), 3.13 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 0.8$  Hz, 1H, Tap2-H2), 1.02 (s, 9H, tBu), 0.99 (s, 9H, tBu), 0.97 (s, 9H, tBu), 0.94 (s, 9H, tBu).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 100 MHz, 300 K,  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 169.5 ( $\text{COOCH}_3$ ), 168.9 (CONH), 165.1 (hot3-C5), 164.2 (hot1-C5), 75.8 (hot1-C7), 75.6 (hot1-C8), 75.4 (hot3-C8), 72.8 (hot3-C7), 62.1 (Tap2-C3), 61.8 (Tap4-C3), 61.2 (hot1-C8a), 61.1 (hot3-C8a), 60.4 (hot1-C6), 53.0 (hot3-C6), 52.7 ( $\text{COOCH}_3$ ), 33.4 (Tap2-C2), 32.1 (Tap4-C2), 26.9 ( $4 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.8 ( $2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**IR:**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2937, 2861, 2113, 1747, 1667, 1526, 1471, 1426, 1342, 1279, 1186, 1089, 1016, 909, 830, 782, 654, 592, 556, 501, 441.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 821.2824, gef.: 821.2803.



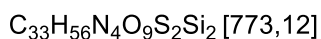
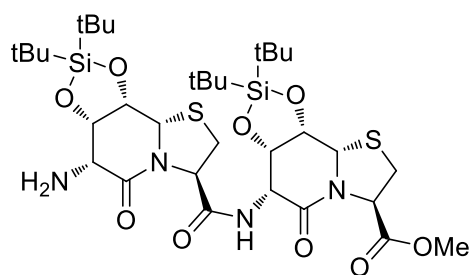
**Azido-{hot=Tap[(7S,8S)-di-*tert*-butyl-[1,3,2]dioxasilolo]}<sub>2</sub>-OH (41)**

Ausgehend von **40** (136 mg, 0,170 mmol, 1,0 Äq.) wurde die Synthese nach der *allgemeinen Vorschrift 4* durchgeführt. Das Produkt **41** konnte als rötlicher Feststoff erhalten werden, der noch verschiedene Zinnspezies enthielt (164 mg).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 8.14 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 1H, NH), 5.33 (dd,  $^3J$  = 6.4 Hz,  $^3J$  = 1.0 Hz, 1H, Tap2-H3), 5.14 (d,  $^3J$  = 1.1 Hz, 1H, hot3-H8a), 5.02 (d,  $^3J$  = 1.9 Hz, 1H, hot1-H8a), 4.90 (dd,  $^3J$  = 5.9 Hz,  $^3J$  = 1.2 Hz, 1H, Tap4-H3), 4.81 (dd,  $^3J$  = 7.7 Hz,  $^3J$  = 4.6 Hz, 1H, hot1-H7), 4.68 (dd,  $^3J$  = 7.8 Hz,  $^3J$  = 4.6 Hz, 1H, hot3-H6), 4.63 (dd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^3J$  = 4.8 Hz, 1H, hot3-H7), 4.52-4.45 (m, 2H, hot1-H8, hot3-H8), 4.00 (d,  $^3J$  = 4.5 Hz, 1H, hot1-H6), 3.27-3.10 (m, 4H, Tap2-H2, Tap4-H2), 1.02 (s, 9H, tBu), 0.99 (s, 9H, tBu), 0.97 (s, 9H, tBu), 0.94 (s, 9H, tBu).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 170.4 (COOH), 168.9 (CONH), 164.9 (hot3-C5), 164.2 (hot1-C5), 75.8 (hot1-C7), 75.6 (hot1-C8), 75.4 (hot3-C8), 72.8 (hot3-C7), 62.1 (Tap2-C3), 61.7 (hot1-C8a), 61.3 (Tap4-C3), 61.0 (hot3-C8a), 60.4 (hot1-C6), 53.0 (hot3-C6), 33.3 (Tap2-C2), 32.1 (Tap4-C2), 27.6 (CCH<sub>3</sub>), 27.5 (CCH<sub>3</sub>), 27.4 (CCH<sub>3</sub>), 26.9 (9•CCH<sub>3</sub>), 21.83 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.81 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

HRMS (ESI(+)): ber. für C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 807.2668, gef.: 807.2643.

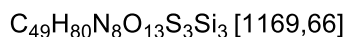
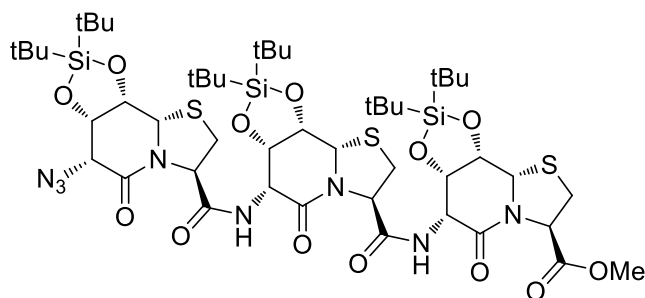
**H-{hot=Tap[(7S,8S)-di-*tert*-butyl-[1,3,2]dioxasilolo]}<sub>2</sub>-OMe (42)**

Die Synthese wurde ausgehend von Dimer **40** (200 mg, 0,250 mmol, 1,0 Äq.) nach der *allgemeinen Vorschrift 3* durchgeführt. Derivat **42** konnte nach Trocknung am Hochvakuum als gelblicher Feststoff erhalten werden (189 mg, 0,244 mmol, 98%).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 8.08 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 1H, NH), 5.28 (d,  $^3J$  = 6.8 Hz, 1H, Tap2-H3), 5.18 (d,  $^3J$  = 1.8 Hz, 1H, hot3-H8a), 5.04-4.99 (m, 2H, hot1-H8a, Tap4-H3), 4.70 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^3J$  = 4.8 Hz, 1H, hot3-H6), 4.62 (dd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^3J$  = 4.9 Hz, 1H, hot3-H7), 4.58 (dd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^3J$  = 4.5 Hz, 1H, hot1-H7), 4.50 (dd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^3J$  = 1.9 Hz, 1H, hot3-H8), 4.45 (dd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^3J$  = 2.0 Hz, 1H, hot1-H8), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.42 (d,  $^3J$  = 4.5 Hz, 1H, hot1-H6), 3.27-3.14 (m, 3H, Tap2-H2, 2•Tap4-H2), 3.10 (d,  $^2J$  = 11.1 Hz, 1H, Tap2-H2), 1.01 (s, 9H, tBu), 0.99 (s, 9H, tBu), 0.93 (s, 18H, 2•tBu).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.8 (hot1-C5), 169.4 (COOCH<sub>3</sub>), 169.3 (CONH), 165.1 (hot3-C5), 75.6 (hot1-C8), 5.2 (hot3-C8), 74.8 (hot1-C7), 72.6 (hot3-C7), 61.9 (hot1-C8a), 61.6 (Tap2-C3), 61.2 (Tap4-C3), 60.8 (hot3-C8a), 54.3 (hot1-C6), 52.6 (hot3-C6), 52.5 (COOCH<sub>3</sub>), 32.7 (Tap2-C2), 31.8 (Tap4-C2), 27.3 (CCH<sub>3</sub>), 27.2 (CCH<sub>3</sub>), 26.7 (CCH<sub>3</sub>), 26.6 (CCH<sub>3</sub>), 21.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>33</sub>H<sub>57</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 773.3100, gef.: 773.3107.

**Azido-{hot=Tap[(7*S*,8*S*)-di-*tert*-butyl-[1,3,2]dioxasilolo]}<sub>3</sub>-OMe (43)**

Ausgehend von Dimer **42** (205 mg, 0,265 mmol, 1,1 Äq.) und **38** (100 mg, 0,241 mmol, 1,0 Äq.) wurde die Synthese nach der *allgemeinen Vorschrift 5* durchgeführt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:1) konnte das silylgeschützte Trimer **43** als leicht gelber Feststoff erhalten werden (141 mg, 0,121 mmol, 50%).

**DC:**  $R_f = 0.41$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:1)

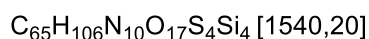
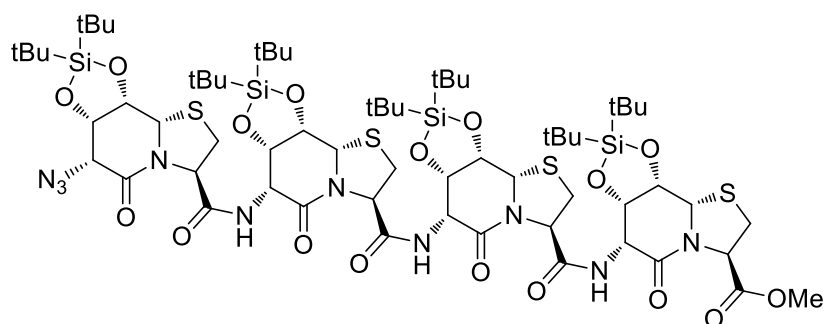
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 8.19 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, hot5-NH), 8.11 (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, hot3-NH), 5.35-5.28 (m, 2H, Tap2-H3, Tap4-H3), 5.18 (d,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H, hot5-H8a), 5.15 (d,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H, hot3-H8a), 5.05-5.00 (m, 2H, Tap6-H3, hot1-H8a), 4.80 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H, hot1-H7), 4.70 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H, hot5-H6), 4.68-4.60 (m, 3H, hot3-H6, hot3-H7, hot5-H7), 4.53-4.43 (m, 3H, hot1-H8, hot3-H8, hot5-H8), 4.01 (d,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H, hot1-H6), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.28-3.04 (m, 6H, 2•Tap2-H2, 2•Tap4-H2, 2•Tap6-H2), 1.02 (s, 9H, tBu), 0.99 (s, 9H, tBu), 0.98 (s, 9H, tBu), 0.97 (s, 18H, 2•tBu), 0.93 (s, 9H, tBu).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.5 (COOCH<sub>3</sub>), 169.0 (CONH<sub>hot5</sub>), 168.8 (CONH<sub>hot3</sub>), 165.1 (hot5-C5), 165.0 (hot3-C5), 164.2 (hot1-C5), 75.7 (hot1-C7), 75.6 (hot-C8), 75.5 (hot-C8), 75.3 (hot-C8), 72.6 (hot3-C7, hot5-C7), 62.1 (Tap2-C3, Tap4-C3), 61.9 (hot3-C8a), 61.7 (Tap6-C3), 61.2 (hot1-C8a), 61.1 (hot5-C8a), 60.4 (hot1-C6), 53.1 (hot3-C6), 53.0 (hot5-C6), 52.7 (COOCH<sub>3</sub>), 33.7 (Tap-C2), 33.1 (Tap-C2), 32.1 (Tap-C2), 27.6 (CCH<sub>3</sub>), 27.5 (CCH<sub>3</sub>), 27.4 (CCH<sub>3</sub>), 27.3 (CCH<sub>3</sub>), 27.0 (CCH<sub>3</sub>), 26.9 (CCH<sub>3</sub>), 26.8 (CCH<sub>3</sub>), 21.9 (2•C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.3 (2•C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2934, 2859, 2112, 1746, 1671, 1518, 1474, 1414, 1363, 1338, 1275, 1214, 1142, 1086, 1045, 1013, 898, 871, 825, 783, 654, 593, 552, 537, 504, 442.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>49</sub>H<sub>80</sub>N<sub>8</sub>O<sub>13</sub>S<sub>3</sub>Si<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 1191.4207, gef.: 1191.4215.

**Azido-{hot=Tap[(7*S*,8*S*)-di-*tert*-butyl-[1,3,2]dioxasilolo]}<sub>4</sub>-OMe (**44**)**



Die Synthese wurde ausgehend von **41** (107 mg, 0,136 mmol, 1,0 Äq.) und **42** (116 mg, 0,150 mmol, 1,1 Äq.) nach der *allgemeinen Vorschrift 5* durchgeführt. Nach flashchromatographischer Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:2) wurde das Tetramer **44** als gelblicher Feststoff isoliert (105 mg, 0,068 mmol, 50%).

**DC:**  $R_f$  = 0.40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:2)

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 8.46-7.97 (m, 3H, 3•NH), 5.42-5.26 (m, 3H, Tap2-H3, Tap4-H3, Tap6-H3), 5.26-5.10 (m, 3H, hot3-H8a, hot5-H8a, hot7-H8a), 5.03 (dd, <sup>3</sup>*J* = 1.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 1H, Tap8-H3), 5.02 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, hot1-H8a), 4.86-4.75 (m, 1H, hot1-H7), 4.75-4.55 (m, 6H, hot3-H6, hot5-H6, hot7-H6, Hot3-H7, hot5-H7, hot7-H7), 4.55-4.38 (m, 3H, hot3-H8, hot5-H8, hot7-H8), 4.45 (dd, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1H, hot1-H8), 4.02 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, 1H, hot1-H6), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.27-3.01 (m, 8H, Tap2-H2, Tap4-H2, Tap6-H2, Tap8-H2), 1.02 (s, 9H, tBu), 0.98 (s, 9H, tBu), 0.97 (s, 9H, tBu), 0.96 (s, 36H, 4•tBu), 0.93 (s, 9H, tBu).

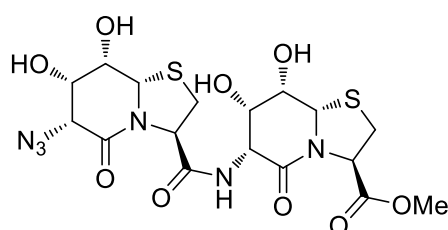
**<sup>13</sup>C-NMR:** 150 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.6 (COOCH<sub>3</sub>), 169.4 (CONH), 168.9 (CONH), 168.5 (CONH), 165.6 (hot-C5), 165.2 (hot-C5), 165.0 (hot-C5), 164.2 (hot1-C5), 75.5 (hot1-C7), 75.3 (2•hot-C8), 75.2 (2•hot-C8), 72.3 (3•hot-C7), 61.8 (Tap2-C3, Tap4-C3, Tap6-C3), 61.6 (2•hot-C8a), 61.5 (Tap8-C3), 60.9 (hot1-C8a),

60.8 (hot-C8a), 60.1 (hot1-C6), 52.9 (hot-C6), 52.6 (hot-C6), 52.5 (hot-C6), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 33.4 (Tap-C2), 32.9 (Tap-C2), 31.8 (2•Tap-C2), 27.3 (CCH<sub>3</sub>), 27.2 (CCH<sub>3</sub>), 26.6 (CCH<sub>3</sub>), 26.0 (CCH<sub>3</sub>), 23.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 2861, 2114, 1667, 1522, 1471, 1420, 1339, 1274, 1086, 1047, 1016, 903, 829, 781, 654, 592, 555, 503, 439.

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>65</sub>H<sub>106</sub>N<sub>10</sub>O<sub>17</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 1562.5612, gef.: 1562.5607.

### Azido-(hot=Tap)<sub>2</sub>-OMe (48)



C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> [518,52]

Ausgehend vom silylgeschützten Derivat **40** (60,2 mg, 0,075 mmol, 1,0 Äq.) wurde die Synthese nach der *allgemeinen Vorschrift 6* durchgeführt. Nach Aufreinigung mittels RP-HPLC wurde das Tetraol **48** als weißes lyophilisiertes Pulver erhalten (24,2 mg, 0,047 mmol, 62%).

**HPLC:**  $t_R$  = 3,70 min (Gradient: 5 → 30 % B in 8 min)

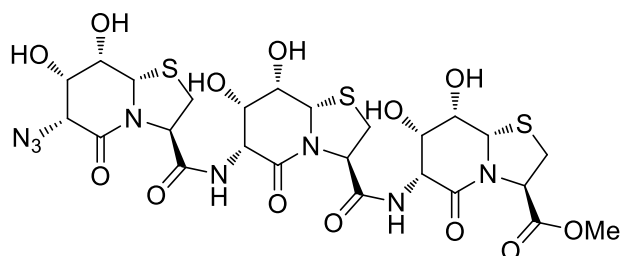
**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 7.81 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1H, NH), 5.70-5.47 (m, 3H, hot1-OH7, hot1-OH8, hot3-OH8), 5.21 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, 1H, Tap2-H3), 5.17 (bs, 1H, hot3-OH7), 5.11 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.0 Hz, 1H, hot3-H8a), 5.06 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.7 Hz, 1H, hot1-H8a), 5.03 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, 1H, Tap4-H3), 4.64 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, 1H, hot3-H6), 4.17-4.12 (m, 3H, hot1-H7, hot1-H8, hot3-H8), 4.12-4.10 (m, 1H, hot1-H6), 4.05 (t, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz, 1H, hot3-H7), 3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.30 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1H, Tap4-H2), 3.22 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1H, Tap2-H2), 3.02 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, 2H, Tap2-H2, Tap4-H2).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 170.2 (COOCH<sub>3</sub>), 169.2 (CONH), 166.0 (hot3-C5), 165.2 (hot1-C5), 70.2 (hot1-C7), 67.6 (hot3-C7), 66.9 (hot-C8), 66.4

(hot1-C8a), 66.0 (hot-C8), 65.4 (hot3-C8a), 61.6 (Tap2-C3), 61.1 (Tap4-C3), 60.6 (hot1-C6), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 51.9 (hot3-C6), 30.93 (Tap2-C2), 30.88 (Tap4-C2).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 541.0782, gef.: 541.0764.

### Azido-(hot=Tap)<sub>3</sub>-OMe (49)



C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O<sub>13</sub>S<sub>3</sub> [748,76]

Die Synthese wurde ausgehend vom silylgeschützten Trimer **43** (34,8 mg, 0,030 mmol, 1,0 Äq.) nach der *allgemeinen Vorschrift 6* durchgeführt. Eine Aufreinigung mittels RP-HPLC lieferte das entschützte Trimer **49** als weißes lyophilisiertes Pulver (15,8 mg, 0,021 mmol, 71%).

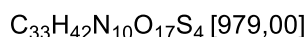
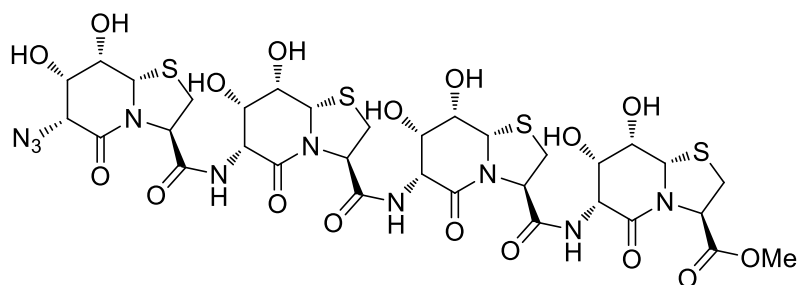
**HPLC:** *t<sub>R</sub>* = 4,29 min (Gradient: 5 → 30 % B in 8 min)

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ [ppm] = 7.83 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1H, hot3-NH), 7.76 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1H, hot5-NH), 5.67 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, 1H, hot3-OH8), 5.63 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, 1H, hot1-OH8), 5.58 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 1H, hot5-OH8), 5.51 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, 1H, hot1-OH7), 5.21 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, 1H, Tap-H3), 5.18 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, 1H, Tap-H3), 5.17 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 1H, hot5-OH7), 5.12 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, 1H, hot3-H8a), 5.11-5.09 (m, 2H, hot3-OH7, hot5-H8a), 5.07 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, 1H, hot1-H8a), 5.03 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, 1H, Tap6-H3), 4.66 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.3 Hz, 1H, hot-H6), 4.64 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.7 Hz, 1H, hot-H6), 4.21-4.17 (m, 1H, hot3-H8), 4.17-4.10 (m, 4H, hot1-H6, hot1-H7, hot1-H8, hot5-H8), 4.07-4.01 (m, 2H, hot3-H7, hot5-H7), 3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.29 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1H, Tap6-H2), 3.22 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1H, Tap-H2), 3.18 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1H, Tap-H2), 3.06-2.99 (m, 3H, Tap2-H2, Tap4-H2, Tap6-H2).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 170.2 ( $\text{COOCH}_3$ ), 169.4 ( $\text{CONH}_{\text{hot3}}$ ), 169.2 ( $\text{CONH}_{\text{hot5}}$ ), 166.5 (hot-C5), 166.0 (hot-C5), 165.3 (hot1-C5), 70.2 (hot1-C7), 68.2 (hot5-C7), 67.6 (hot3-C7), 67.0 (hot-C8), 66.6 (hot3-C8), 66.4 (hot1-C8a), 66.3 (hot3-C8a), 66.0 (hot-C8), 65.3 (hot5-C8a), 61.7 (Tap-C3), 61.6 (Tap-C3), 61.1 (Tap6-C3), 60.6 (hot1-C6), 52.4 ( $\text{COOCH}_3$ ), 52.1 (hot-C6), 51.8 (hot-C6), 30.9 (3•Tap-C2).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_{13}\text{S}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 771.1143, gef.: 771.1120.

### Azido-(hot=Tap) $_4$ -OMe (50)



Ausgehend vom silylgeschützten Tetramer **44** (94,4 mg, 0,061 mmol, 1,0 Äq.) wurde die Synthese nach der *allgemeinen Vorschrift 6* durchgeführt. Nach der Aufreinigung mittels RP-HPLC wurde Verbindung **50** als weißes lyophilisiertes Pulver erhalten (37,2 mg, 0,038 mmol, 62%).

**HPLC:**  $t_R$  = 4,66 min (Gradient: 5  $\rightarrow$  30 % B in 8 min)

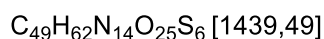
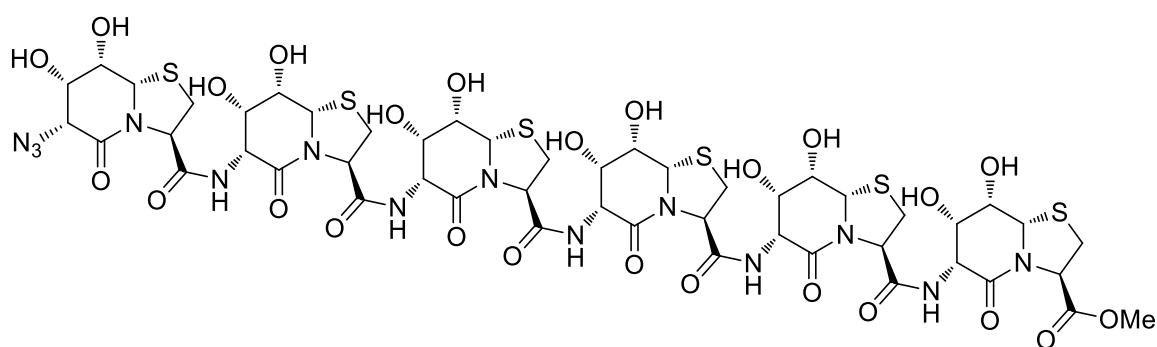
**$^1\text{H}$ -NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 7.82 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 1H, NH), 7.81 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 1H, NH), 7.74 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 1H, NH), 6.0-5.32 (bs, 5H, OH), 5.20 (dd,  $^3J$  = 7.9 Hz,  $^3J$  = 5.2 Hz, 1H, Tap-H3), 5.19-5.16 (m, 3H, 2•Tap-H3, OH), 5.14-5.11 (m, 2H, hot3-H8a, hot5-H8a), 5.11-5.08 (bs, 2H, OH), 5.10 (d,  $^3J$  = 4.0 Hz, hot7-H8a), 5.07 (d,  $^3J$  = 4.7 Hz, 1H, hot1-H8a), 5.03 (dd,  $^3J$  = 7.4 Hz,  $^3J$  = 5.0 Hz, 1H, Tap8-H3), 4.70-4.61 (m, 3H, hot3-H6, hot5-H6, hot7-H6), 4.21-4.17 (m, 2H, hot3-H8, hot5-H8), 4.17-4.10 (m, 4H, hot1-H6, hot1-H7, hot1-H8, hot7-H8), 4.06-4.00 (m, 3H, hot3-H7, hot5-H7, hot7-H7), 3.67 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.29 (dd,  $^2J$  = 11.4 Hz,  $^3J$  =

7.4 Hz, 1H, Tap8-H2), 3.21 (dd,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Tap-H2), 3.20-3.14 (m, 2H, 2•Tap-H2), 3.06-2.99 (m, 4H, 4•Tap-H2).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 170.2 (COOCH<sub>3</sub>), 169.4 (CONH), 169.3 (CONH), 169.2 (CONH), 166.52 (hot-C5), 166.47 (hot-C5), 166.0 (hot7-C5), 165.3 (hot1-C5), 70.3 (hot1-C7), 68.3 (hot-C7), 68.2 (hot-C7), 67.6 (hot-C7), 67.0 (hot1-C8), 66.6 (2•hot-C8), 66.4 (hot1-C8a), 66.3 (hot-C8a), 66.2 (hot-C8a), 66.0 (hot7-C8), 65.3 (hot7-C8a), 61.8 (2•Tap-C3), 61.7 (Tap-C3), 61.1 (Tap8-C3), 60.6 (hot1-C6), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 52.1 (2•hot-C6), 51.8 (hot-C6), 30.9 (3•Tap-C2), 30.8 (Tap-C2).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>10</sub>O<sub>17</sub>S<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 1001.1504, gef.: 1001.1520.

### Azido-(hot=Tap)<sub>6</sub>-OMe (51)



Zum einen wurde **43** (50,0 mg, 42,8  $\mu\text{mol}$ , 1,0 Äq.) nach der *allgemeinen Vorschrift 4* umgesetzt. Zum anderen wurde **43** (50,0 mg, 42,8  $\mu\text{mol}$ , 1,0 Äq.) nach der *allgemeinen Vorschrift 3* hydriert. Das so erhaltene Carbonsäurederivat **45** und die Aminoverbindung **46** wurden nach der *allgemeinen Vorschrift 5* miteinander gekuppelt. Das resultierende Rohprodukt **47** wurde abschließend nach der *allgemeinen Vorschrift 6* umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels RP-HPLC konnte **51** (7,70 mg, 5,35  $\mu\text{mol}$ , 13% über 3 Stufen) als weißes Pulver erhalten werden.

**HPLC:**  $t_R = 5,09$  min (Gradient: 5  $\rightarrow$  30% B in 8 min)

**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 7.82 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H, NH), 7.81 – 7.76 (m, 3H, 3•NH), 7.74 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1H, NH), 5.76 – 5.60 (m, 5H, 5•OH), 5.57

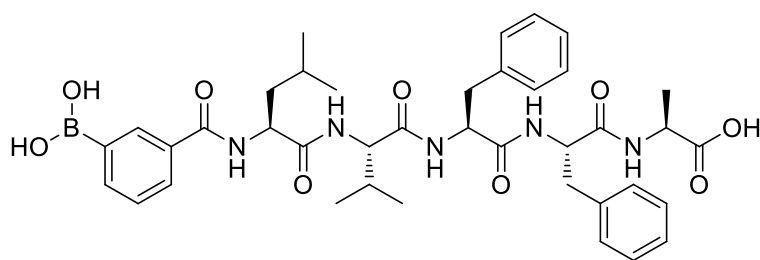


(bs, 1H, OH), 5.51 (bs, 1H, OH), 5.21 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H, Tap-H3), 5.19 – 5.16 (m, 5H, 4•Tap-H3, OH), 5.15 – 5.11 (m, 5H, 4•hot-H8a, 1•OH), 5.10 (d,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H, hot-H8a), 5.10 – 5.07 (bs, 3H, 3•OH), 5.07 (d,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H, hot-H8a), 5.04 (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H, Tap12-H3), 4.70 – 4.65 (m, 4H, 4•hot-H6), 4.64 (dd,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H, hot-H6), 4.22 – 4.17 (m, 4H, 4•hot-H8), 4.17 – 4.13 (m, 3H, 2•hot-H8, hot1-H7), 4.12 (d,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H, hot1-H6), 4.06 – 3.99 (m, 5H, 5•hot-H7), 3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.30 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H, Tap12-H2), 3.22 (dd,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Tap-H2), 3.19 – 3.13 (m, 4H, 4•Tap-H2), 3.06 – 2.99 (m, 6H, 6•Tap-H2).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 150 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 170.0 (COOCH<sub>3</sub>), 169.3 (CONH), 169.2 (CONH), 169.14 (CONH), 169.06 (CONH), 169.0 (CONH), 166.9 (hot-C5), 166.5 (hot-C5), 166.4 (hot-C5), 165.93 (hot-C5), 165.86 (hot-C5), 165.2 (hot1-C5), 70.7 (hot1-C7), 68.8 (4•hot-C7), 68.1 (hot-C7), 67.5 (hot-C8), 67.1 (4•hot-C8), 66.9 (hot-C8a), 66.7 (4•hot-C8a), 66.5 (hot-C8), 65.8 (hot-C8a), 62.2 (5•Tap-C3), 61.6 (Tap12-C3), 61.1 (hot1-C6), 52.9 (COOCH<sub>3</sub>), 52.6 (4•hot-C6), 52.3 (hot-C6), 31.42 (Tap-C2), 31.36 (Tap12-C2), 31.3 (4•Tap-C2).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>49</sub>H<sub>63</sub>N<sub>14</sub>O<sub>25</sub>S<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1439.2408, gef.: 1439.2442.

### *m*PhB(OH)<sub>2</sub>-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-OH (52)



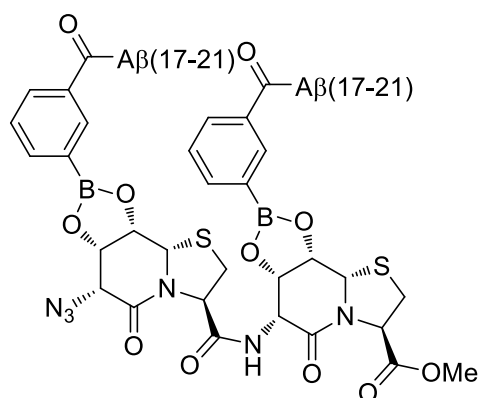
C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>9</sub> [743,65]

Die Synthese wurde, wie in der Literatur beschrieben,<sup>[155]</sup> manuell an 2-Chlortritylchlorid-Polystyrolharz durchgeführt. Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 12.56 (bs, 1H), 8.40 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 8.16 (bs, 2H), 8.00 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H),

7.97 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H), 7.92 (dt,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H), 7.87 (dt,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $^3J = 9.0$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 4H), 7.20-7.11 (m, 6H), 4.57-4.47 (m, 3H), 4.21 (quin,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $^2J = 14.1$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 9.6$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $^2J = 14.1$  Hz,  $^3J = 9.1$  Hz, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.28 (d,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H), 0.70 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 6H).

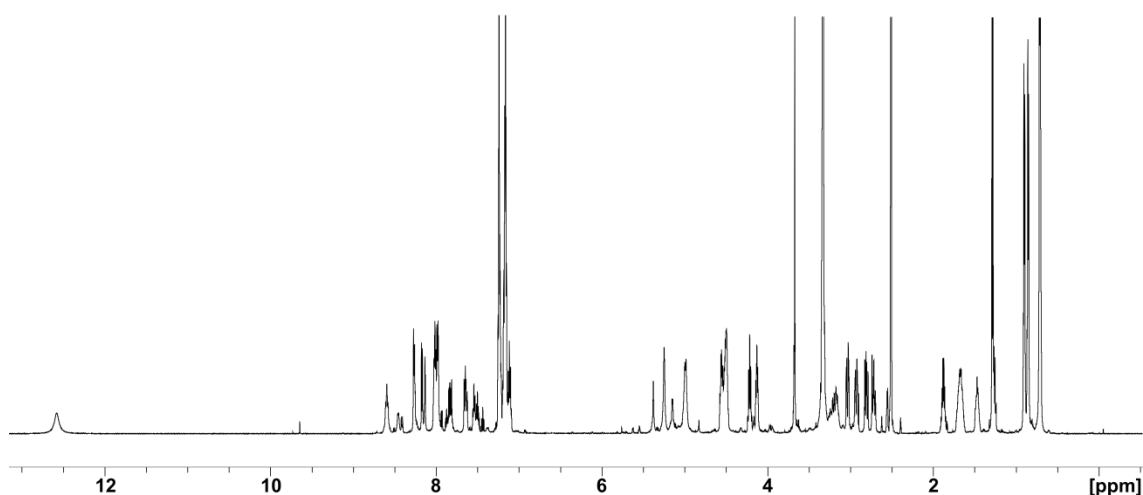
**Azido-{hot=Tap[(7S,8S)-meta-[Amido-(Leu-Val-Phe-Phe-Ala)]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo]}<sub>2</sub>-OMe (53)**



$C_{95}H_{114}B_2N_{16}O_{23}S_2$  [1933,77]

Ausgehend von **48** (1,30 mg, 2,50  $\mu$ mol, 1,0 Äq.) und **52** (3,72 mg, 5,00  $\mu$ mol, 2,0 Äq.) wurde **53** nach der *allgemeinen Vorschrift 10* im NMR-Maßstab dargestellt.

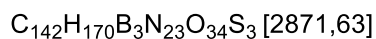
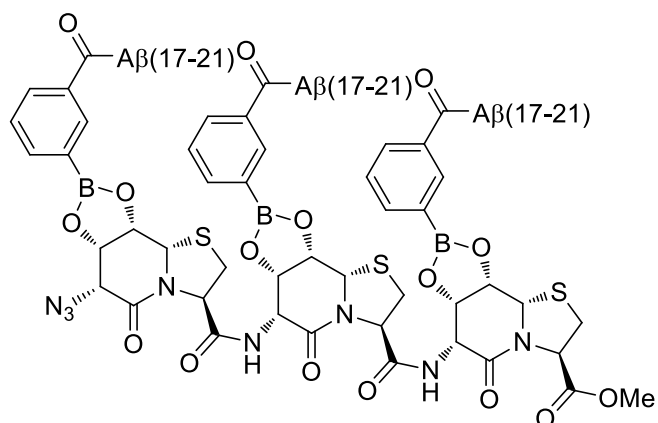
**$^1H$ -NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :



**Tabelle 18:**  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebung ( $\delta$  ( $^1\text{H}$ )/ppm) von **53**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-}d_6$ ). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett. \* = nicht zu identifizieren.

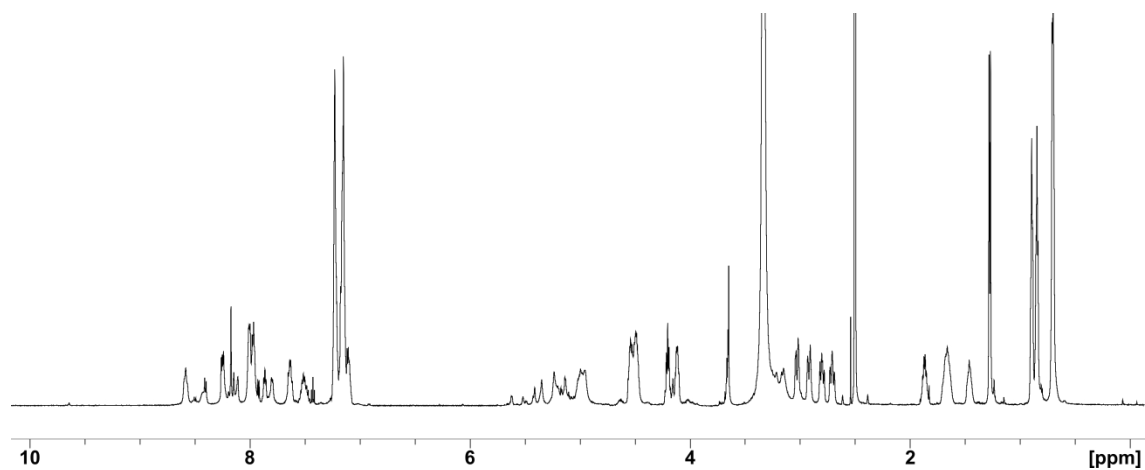
Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
Leu17	8.60 ( <i>d</i> , 8.2); 8.58 ( <i>d</i> , 8.2)	4.51	1.67; 1.46	H $\gamma$ : 1.66 H $\delta$ : 0.89 ( <i>d</i> , 6.5); 0.84 ( <i>d</i> , 6.4)
Val18	7.65 ( <i>d</i> , 8.9); 7.62 ( <i>d</i> , 9.0)	4.12	1.87	H $\gamma$ : 0.70
Phe19	8.01	4.49	2.92 ( <i>dd</i> , 14.2, 4.3); 2.71 ( <i>dd</i> , 14.0, 9.8)	H <sub>arom.</sub> : 7.23; 7.17
Phe20	7.97	4.55	3.02 ( <i>dd</i> , 14.1, 4.5); 2.80 ( <i>dd</i> , 14.0, 8.9)	H <sub>arom.</sub> : 7.23; 7.17
Ala21	8.26 ( <i>d</i> , 7.0)	4.21	1.28 ( <i>d</i> , 7.3)	COOH: 12.57 ( <i>s</i> )
Boronsäureester	---	---	---	H2': 8.16 ( <i>s</i> ); 8.13 ( <i>s</i> ) H4': 8.03; 7.99 H5': 7.54 ( <i>t</i> , 7.5); 7.49 ( <i>t</i> , 7.6) H6': 7.84; 7.82
hot1	---	H6: 4.52	H7: 4.99	H8: * H8a: 5.24
Tap2	---	H3: 5.25	H2: 3.21	---
hot3	8.45 ( <i>d</i> , 7.7)	H6: 4.98	H7: 5.00	H8: * H8a: 5.37
Tap4	---	H3: 5.14 ( <i>dd</i> , 6.1, 1.5)	H2: 3.17	COOCH <sub>3</sub> : 3.66 ( <i>s</i> )

**Azido-{hot=Tap[(7*S*,8*S*)-*meta*-[Amido-(Leu-Val-Phe-Phe-Ala)]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo]}<sub>3</sub>-OMe (**54**)**



Ausgehend von **49** (0,94 mg, 1,25  $\mu$ mol, 1,0 Äq.) und dem Peptid **52** (2,79 mg, 3,75  $\mu$ mol, 3,0 Äq.) wurde **54** nach der *allgemeinen Vorschrift 10* im NMR-Maßstab dargestellt.

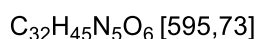
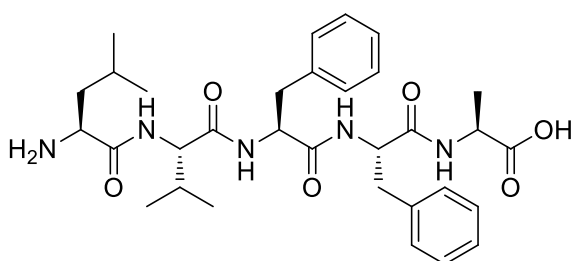
**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:



**Tabelle 19:**  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebung ( $\delta$  ( $^1\text{H}$ )/ppm) von **54**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-}d_6$ ). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett. \* = nicht zu identifizieren.

Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
Leu17	8.58	4.51	1.66; 1.46	H $\gamma$ : 1.66 H $\delta$ : 0.89; 0.85
Val18	7.63	4.12	1.87	H $\gamma$ : 0.71
Phe19	8.00	4.49	2.92, 2.71	H <sub>arom.</sub> : 7.23, 7.15, 7.11
Phe20	7.97	4.54	3.03 ( <i>dd</i> , 14.1, 4.0); 2.80 ( <i>dd</i> , 14.0, 9.1)	H <sub>arom.</sub> : 7.23, 7.15, 7.11
Ala21	8.26; 8.25 ( <i>d</i> , 7.0)	4.20	1.27 ( <i>d</i> , 7.2)	COOH: 12.57
Boronsäureester	---	---	---	H2': 8.17 ( <i>s</i> ); 8.15 ( <i>s</i> ); 8.11 ( <i>s</i> ) H4': 7.99 H5': 7.51 H6': 7.86; 7.80
hot1	---	H6: 4.52	H7: 5.01	H8: * H8a: 5.20
Tap2	---	H3: 5.36	H2: 3.19	---
hot3	8.42	H6: 4.96	H7: 5.01	H8: * H8a: 5.20
Tap4	---	H3: 5.23	H2: 3.19	---
hot5	8.42	H6: 4.96	H7: 5.01	H8: * H8a: 5.35
Tap6	---	H3: 5.13	H2: 3.19	COOCH <sub>3</sub> : 3.65

### H-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-OH (A $\beta$ (17-21)) (**55**)

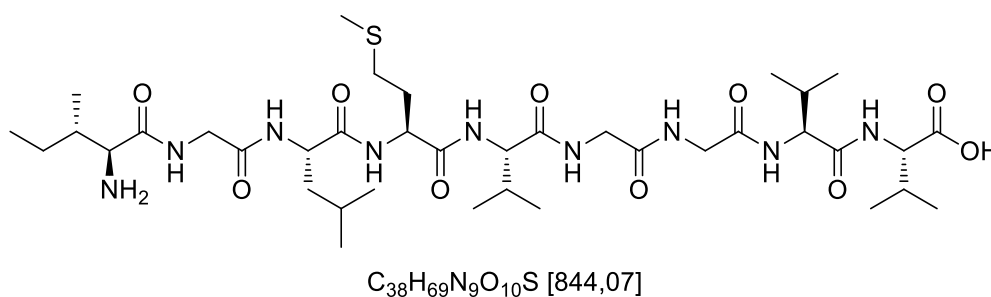


Die Synthese wurde, wie in der Literatur beschrieben,<sup>[155]</sup> mittels manueller Festphasenpeptidsynthese durchgeführt. Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.

**$^1\text{H}$ -NMR:** 500 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-}d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 12.61 (bs, 1H), 8.34 (d,  $^3J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.29 (d,  $^3J$  = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (bs, 3H), 7.27-7.22 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 6H), 4.56 (ddd,  $^3J$  = 9.0 Hz,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^3J$  = 4.5 Hz, 1H), 4.54 (ddd,  $^3J$  = 9.9 Hz,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^3J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.22

(pquin,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.04 (dd,  $^2J = 14.1$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $^2J = 14.1$  Hz,  $^3J = 9.1$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.28 (d,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 6H).

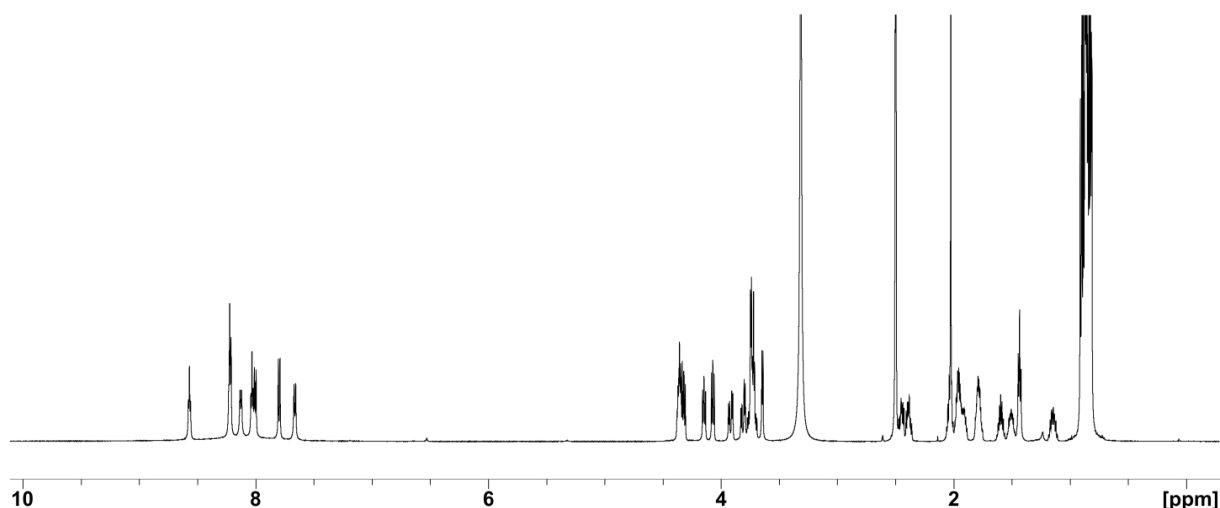
### H-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-OH (A $\beta$ (32-40)) (56)



Die Synthese wurde nach dem Protokoll der manuellen Festphasenpeptidsynthese mit einem Ansatz von 0,100 mmol durchgeführt. Nach Aufreinigung mittels RP-HPLC wurde das Peptid **56** als TFA-Salz und weißes Pulver erhalten.

**HPLC:**  $t_R = 6,12$  min (Gradient: 25%  $\rightarrow$  45% B in 10 min)

**$^1H$ -NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :

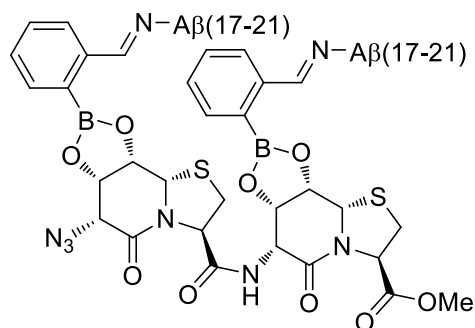


**Tabelle 20:**  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebung ( $\delta$  ( $^1\text{H}$ )/ppm) von **56**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ ). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett.

Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
Ile32	---	3.65 ( <i>d</i> , 5.7)	1.79	H $\gamma$ : 1.51; 1.15 CH $_3\gamma$ : 0.91 H $\delta$ : 0.86
Gly33	8.57 ( <i>t</i> , 5.6)	3.92 ( <i>dd</i> , 16.5, 5.9); 3.73	---	---
Leu34	8.13 ( <i>d</i> , 8.0)	4.35	1.44 ( <i>t</i> , 7.2)	H $\gamma$ : 1.60 H $\delta$ : 0.87; 0.83
Met35	8.22	4.36	1.91; 1.79	H $\gamma$ : 2.44; 2.39 CH $_3$ : 2.03
Val36	7.66 ( <i>d</i> , 8.5)	4.15 ( <i>dd</i> , 8.3, 6.6)	1.96	H $\gamma$ : 0.83
Gly37	8.23	3.75; 3.71	---	---
Gly38	8.03 ( <i>t</i> , 5.7)	3.81 ( <i>dd</i> , 16.7, 5.8); 3.74	---	---
Val39	7.80 ( <i>d</i> , 8.9)	4.32 ( <i>dd</i> , 8.9, 6.8)	1.97	H $\gamma$ : 0.86; 0.82
Val40	8.00 ( <i>d</i> , 8.0)	4.07 ( <i>dd</i> , 8.0, 6.0)	2.04	H $\gamma$ : 0.89

**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{70}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 844.4972, gef.: 844.4967.

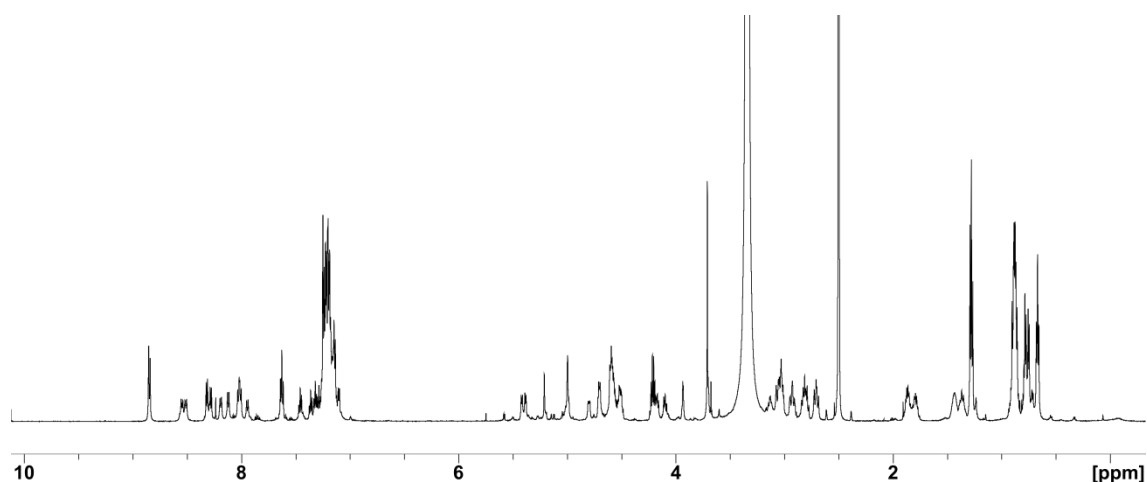
**Azido-{hot=Tap[(7*S*,8*S*)-*ortho*-[*N*-(Leu-Val-Phe-Phe-Ala)-imino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo]} $_2$ -OMe (**57**)**



$\text{C}_{95}\text{H}_{114}\text{B}_2\text{N}_{16}\text{O}_{21}\text{S}_2$  [1901,77]

Das Miniamyloid **57** wurde ausgehend von **48** (0,870 mg, 1,68  $\mu\text{mol}$ , 1,0 Äq.), 2-Formylphenylboronsäure (0,504 mg, 3,36  $\mu\text{mol}$ , 2,0 Äq.) und **55** (2,00 mg, 3,36  $\mu\text{mol}$ , 2,0 Äq.) im NMR-Maßstab nach der *allgemeinen Vorschrift 11* dargestellt.

**$^1\text{H}$ -NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ :

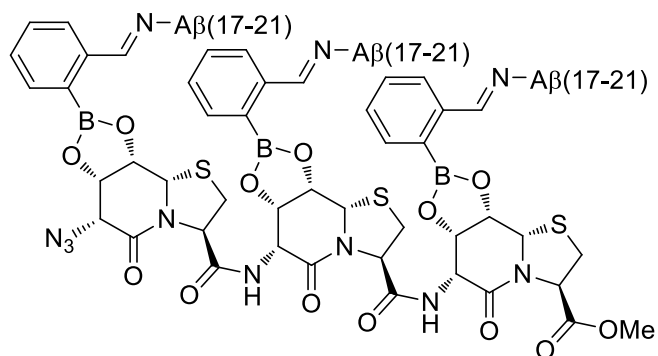


**Tabelle 21:**  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebung ( $\delta$  ( $^1\text{H}$ )/ppm) von **57**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-}d_6$ ). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett.

Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
Leu17	---	4.59	1.86; 1.80; 1.43; 1.36	H $\gamma$ : 1.43; 1.36 H $\delta$ : 0.89; 0.87; 0.86
Val18	8.55 ( <i>d</i> , 8.9); 8.51 ( <i>d</i> , 8.9)	4.17; 4.10 ( <i>dd</i> , 8.9, 7.2)	1.87; 1.79	H $\gamma$ : 0.78 ( <i>d</i> , 6.7); 0.75 ( <i>d</i> , 6.7); 0.67
Phe19	8.19 ( <i>d</i> , 8.3); 8.12 ( <i>d</i> , 8.3)	4.51	2.93; 2.71	H $_{\text{arom.}}$ : 7.20; 7.18
Phe20	8.03 ( <i>d</i> , 8.3); 8.01 ( <i>d</i> , 8.3)	4.57	3.03; 2.81	H $_{\text{arom.}}$ : 7.24; 7.19
Ala21	8.32 ( <i>d</i> , 7.4); 8.28 ( <i>d</i> , 7.3)	4.21	1.28 ( <i>d</i> , 7.2); 1.27 ( <i>d</i> , 7.3)	---
Boronsäureester	---	---	---	lmin: 8.85 ( <i>s</i> ); 8.84 ( <i>s</i> ) H3': 7.63 H4': 7.32 ( <i>dt</i> , 7.4, 1.1); 7.29 ( <i>dt</i> , 7.5, 1.2) H5': 7.46 ( <i>dt</i> , 7.3, 1.1); 7.36 ( <i>dt</i> , 7.2, 1.2) H6': 7.13
hot1	---	H6: 3.93 ( <i>d</i> , 3.4)	H7: 4.98	H8: 4.59 H8a: 5.00
Tap2	---	H3: 5.42 ( <i>dd</i> , 6.2, 1.0 )	H2: 3.03; 2.83	---
hot3	7.95 ( <i>d</i> , 8.6)	H6: 4.71	H7: 4.80 ( <i>dd</i> , 7.5, 3.7)	H8: 4.70 H8a: 5.21 ( <i>d</i> , 1.3)
Tap4		H3: 5.38 ( <i>dd</i> , 6.2, 1.2)	H2: 3.14; 3.07	COOCH <sub>3</sub> : 3.71 ( <i>s</i> )



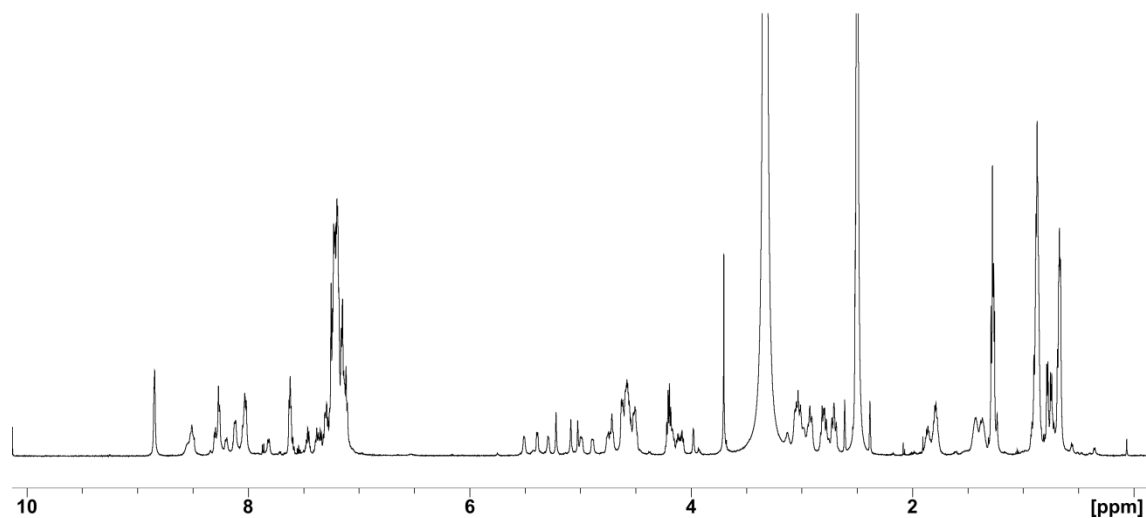
**Azido-{hot=Tap[(7*S*,8*S*)-*ortho*-[*N*-(Leu-Val-Phe-Phe-Ala)-imino]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo]}<sub>3</sub>-OMe (**58**)**



$C_{142}H_{170}B_3N_{23}O_{31}S_3$  [2823,63]

Das Miniamyloid **58** wurde ausgehend von **49** (1,00 mg, 1,33  $\mu$ mol, 1,0 Äq.), 2-Formylphenylboronsäure (0,600 mg, 4,00  $\mu$ mol, 3,0 Äq.) und dem Peptid **55** (2,38 mg, 4,00  $\mu$ mol, 3,0 Äq.) im NMR-Maßstab nach der *allgemeinen Vorschrift 11* dargestellt.

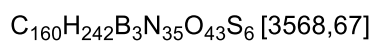
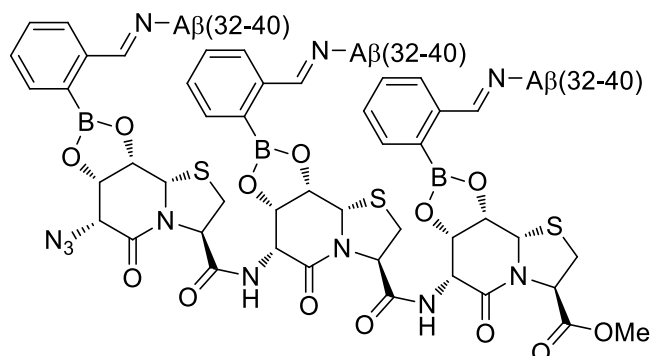
**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:



**Tabelle 22:**  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebung ( $\delta$  ( $^1\text{H}$ )/ppm) von **58**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-}d_6$ ). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett.

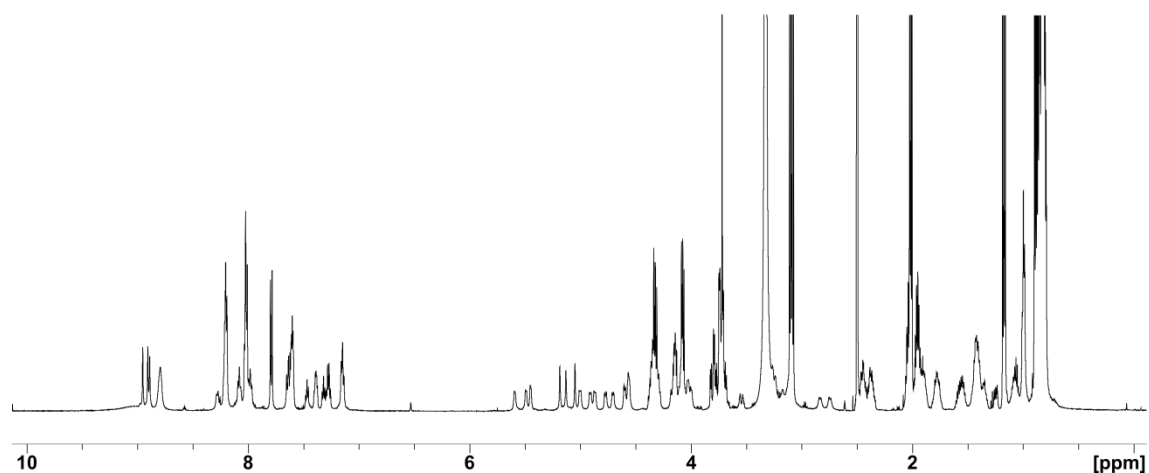
Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
Leu17	---	4.61	1.82; 1.40	H $\gamma$ : 1.38 H $\delta$ : 0.87
Val18	8.52	4.16; 4.12 ( <i>dd</i> , 8.6, 7.7); 4.08 ( <i>dd</i> , 8.6, 7.2)	1.87; 1.79	H $\gamma$ : 0.78 ( <i>d</i> , 6.6); 0.75 ( <i>d</i> , 6.5); 0.68
Phe19	8.20 ( <i>d</i> , 8.2); 8.12	4.52; 4.51	2.93; 2.92; 2.71	H <sub>arom.</sub> : 7.25; 7.21; 7.15
Phe20	8.03	4.57	3.03; 2.80	H <sub>arom.</sub> : 7.25; 7.21; 7.15
Ala21	8.30; 8.27	4.20	1.28 ( <i>d</i> , 7.1); 1.27 ( <i>d</i> , 7.2); 1.26 ( <i>d</i> , 7.3)	---
Boronsäureester	---	---	---	Imin: 8.852 ( <i>s</i> ); 8.847 ( <i>s</i> ); 8.84 ( <i>s</i> ) H3': 7.62 H4': 7.29 H5': 7.46 ( <i>dt</i> , 7.2, 1.3); 7.36 H6': 7.12 H8: 4.62 H8a: 5.02 ( <i>d</i> , 1.4)
hot1	---	H6: 3.98 ( <i>d</i> , 3.4)	H7: 4.99	H8: 4.62 H8a: 5.02 ( <i>d</i> , 1.4)
Tap2	---	H3: 5.30	H2: 2.98	---
hot3	7.82 ( <i>d</i> , 7.6)	H6: 4.62	H7: 4.89	H8: 4.63 H8a: 5.09 ( <i>d</i> , 1.5)
Tap4	---	H3: 5.52	H2: 3.06; 2.77	---
hot5	8.05	H6: 4.72	H7: 4.76	H8: 4.73 H8a: 5.22 ( <i>d</i> , 1.1)
Tap6	---	H3: 5.39 ( <i>dd</i> , 6.3, 1.4)	H2: 3.13; 3.05	COOCH <sub>3</sub> : 3.70 ( <i>s</i> )

**Azido-{hot=Tap[(7*S*,8*S*)-*ortho*-[*N*-(Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-imino)]-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo]}<sub>3</sub>-OMe (**59**)**



Das Miniamyloid **59** wurde ausgehend von **49** (1,25 mg, 1,67  $\mu$ mol, 1,0 Äq.), 2-Formylphenylboronsäure (0,751 mg, 5,01  $\mu$ mol, 3,0 Äq.) und dem Peptid **56** (4,80 mg, 5,01  $\mu$ mol, 3,0 Äq.) im NMR-Maßstab nach der *allgemeinen Vorschrift 11* dargestellt.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:

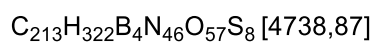
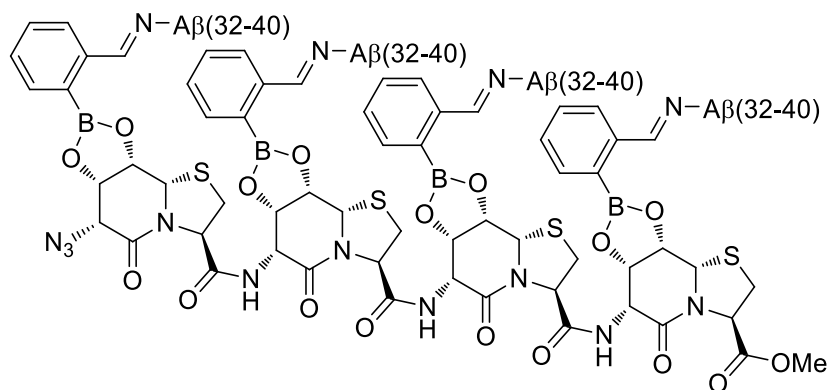


## Experimenteller Teil

**Tabelle 23:**  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebung ( $\delta$  ( $^1\text{H}$ )/ppm) von **59**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K, DMSO- $d_6$ ). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett.

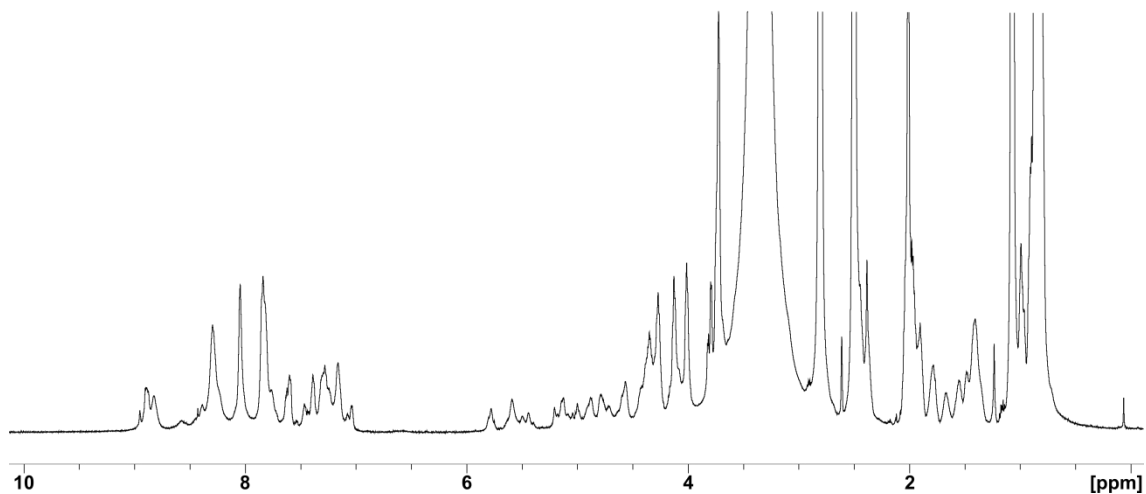
Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
Ile32	---	4.15	1.95	H $\gamma$ : 1.38; 1.08 CH $_3\gamma$ : 1.00 H $\delta$ : 0.84
Gly33	8.80	4.01; 3.54; 3.26	---	---
Leu34	8.08; 7.98	4.36; 4.30	1.43	H $\gamma$ : 1.56 H $\delta$ : 0.85; 0.81
Met35	8.20	4.34	1.93; 1.78	H $\gamma$ : 2.45; 2.38 SCH $_3$ : 2.02 (s); 2.01 (s); 2.00 (s)
Val36	7.64	4.15	1.96	H $\gamma$ : 0.84; 0.82
Gly37	8.21	3.75	---	---
Gly38	8.02	3.81 (dd, 16.6, 5.6); 3.73	---	---
Val39	7.79 (d, 8.9)	4.32 (dd, 8.8, 6.8)	1.95	H $\gamma$ : 0.87; 0.84; 0.80
Val40	8.03	4.08 (dd, 8.0, 6.0)	2.04	H $\gamma$ : 0.90; 0.87
Boronsäureester	---	---	---	lmin: 8.95 (s); 8.91 (s); 8.89 (s) H3': 7.60 H4': 7.30 H5': 7.47; 7.39 H6': 7.15
hot1	---	H6: 4.10	H7: 5.00 (dd, 7.2, 3.7)	H8: 4.58 H8a: 5.05 (s)
Tap2	---	H3: 5.49 (d, 6.8)	H2: 3.18; 2.84 (d, 11.3)	---
hot3	8.07	H6: 4.71 (d, 8.1)	H7: 4.91 (dd, 6.7, 3.0)	H8: 4.58 H8a: 5.13 (s)
Tap4	---	H3: 5.59 (d, 6.4)	H2: 3.18; 2.75 (d, 11.6)	---
hot5	8.28 (d, 8.0)	H6: 4.77 (dd, 8.5, 3.2)	H7: 4.87 (dd, 7.1, 3.2)	H8: 4.58 H8a: 5.19 (s)
Tap6	---	H3: 5.45 (d, 6.4)	H2: 3.18	COOCH $_3$ : 3.72 (s)

**Azido-{hot=Tap[(7*S*,8*S*)-*ortho*-[*N*-(Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-imino)-phenyl-[1,3,2]dioxaborolo]}<sub>4</sub>-OMe (60)**



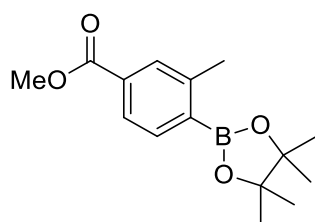
Das Miniamyloid **60** wurde ausgehend von **50** (1,18 mg, 1,20  $\mu$ mol, 1,0 Äq.), 2-Formylphenylboronsäure (0,720 mg, 4,80  $\mu$ mol, 4,0 Äq.) und dem Peptid **56** (4,60 mg, 4,80  $\mu$ mol, 4,0 Äq.) im NMR-Maßstab nach der *allgemeinen Vorschrift 11* dargestellt.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:



**Tabelle 24:**  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebung ( $\delta$  ( $^1\text{H}$ )/ppm) von **60**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-}d_6$ ). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett.

Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
Ile32	---	4.09	1.98	H $\gamma$ : 1.41; 1.07 H $\gamma\text{CH}_3$ : 0.99 H $\delta$ : 0.88
Gly33	8.82	4.01; 3.55; 3.25	---	---
Leu34	8.05	4.30	1.40	H $\gamma$ : 1.55 H $\delta$ : 0.86; 0.82
Met35	8.30	4.35	2.41	H $\gamma$ : 1.85 SCH $_3$ : 2.01
Val36	7.82	4.02	1.98	H $\gamma$ : 0.86; 0.82
Gly37	8.29	3.73	---	---
Gly38	8.05	3.81 ( <i>dd</i> , 16.6, 5.6); 3.73	---	---
Val39	7.84	4.32	1.97	H $\gamma$ : 0.86; 0.82
Val40	7.79	4.30	2.00	H $\gamma$ : 0.86; 0.82
Boronsäureester	---	---	---	lmin: 8.95 (s); 8.89 H3': 7.61 H4': 7.27 H5': 7.42 H6': 7.16 H8: 4.73 H8a: 5.10
hot1	---	H6: 4.09	H7: 4.84	---
Tap2	---	H3: 5.52	H2: 3.08; 2.75	---
hot3	8.08	H6: 4.67	H7: 4.84	H8: 4.73 H8a: 5.10
Tap4	---	H3: 5.52	H2: 3.08; 2.75	---
hot5	8.08	H6: 4.67	H7: 4.84	H8: 4.73 H8a: 5.10
Tap6	---	H3: 5.52	H2: 3.08; 2.75	---
hot7	8.23	H6: 4.67	H7: 4.84	H8: 4.73 H8a: 5.10
Tap8	---	H3: 5.78	H2: 3.08; 2.75	COOCH $_3$ : 3.72 (s)

**4-Methoxycarbonyl-2-methylphenylboronsäurepinakolester (61)**

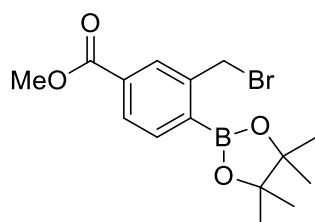
$C_{15}H_{21}BO_4$  [276,14]

Die Verbindung **61** wurde ausgehend von 4-Bromo-3-methylbenzoesäuremethylester (1,00 g, 4,37 mmol, 1,0 Äq.), wie in der Literatur beschrieben, synthetisiert.<sup>[251]</sup> Das gewünschte Produkt konnte als leicht gelber Feststoff (1,05 g, 3,80 mmol, 87%) isoliert werden. Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.

**DC:**  $R_f = 0.54$  ( $CH_2Cl_2/EtOAc$  40:1)

**$^1H$ -NMR:** 500 MHz, 300 K,  $DMSO-d_6$ :  $\delta$  [ppm] = 7.76-7.73 (m, 3H,  $H_{arom.}$ ), 3.85 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 2.51 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.31 (s, 12H,  $2 \cdot C(CH_3)_2$ ).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $C_{15}H_{21}BO_4Na$   $[M+Na]^+$ : 299.1426, gef.: 299.1428.

**2-Bromomethyl-4-methoxycarbonylphenylboronsäurepinakolester (62)**

$C_{15}H_{20}BrBO_4$  [355,03]

In einem ausgeheizten Kolben wurde die Verbindung **61** (1,02 g, 3,69 mmol, 1,0 Äq.) in 40 mL trockenem ACN unter Argon-Atmosphäre gelöst. Anschließend wurde *N*-Bromsuccinimid (0,822 g, 4,62 mmol, 1,25 Äq.) und AIBN (0,012 g, 0,074 mmol, 0,02 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für 2,5 h unter Rückfluss und Argon-Atmosphäre gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene

Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 100:1) gereinigt. Verbindung **62** wurde als farbloses Öl erhalten (1,15 g, 3,24 mmol, 88%).

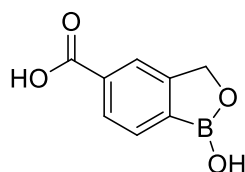
**DC:**  $R_f = 0.77$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 100:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 8.04 (d,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H, H3), 7.89 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H, H5), 7.82 (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, H6), 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 3.88 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 12H, 4•CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 165.7 (COOCH<sub>3</sub>), 144.5 (C2), 136.3 (C6), 133.7 (C1), 132.0 (C4), 130.4 (C3), 128.0 (C5), 84.2 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 52.3 (COOCH<sub>3</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>Br), 24.6 (4•CCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BBrO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 355.0725, gef.: 355.0710.

#### 4-Carboxybenzoboroxol (**63**)



C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BO<sub>4</sub> [177,95]

Zu einer Suspension von **62** (1,11 g, 3,13 mmol, 1,0 Äq.) in 30 mL Aceton/H<sub>2</sub>O (1:1) wurden NH<sub>4</sub>OAc (1,21 g, 15,6 mmol, 5,0 Äq.) und NaIO<sub>4</sub> (3,34 g, 15,6 mmol, 5,0 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Aceton am Rotationsverdampfer entfernt und die verbliebene wässrige Phase wurde dreimal mit je 40 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und danach filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Die erhaltene freie Boronsäure wurde in 10 mL 15% KOH<sub>aq.</sub>-Lösung suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde für 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich aus der Suspension eine Lösung bildete. Im Anschluss wurde die Lösung mit 5 N HCl-Lösung angesäuert, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete, der abfiltriert wurde. Dieser Rückstand wurde zunächst mit



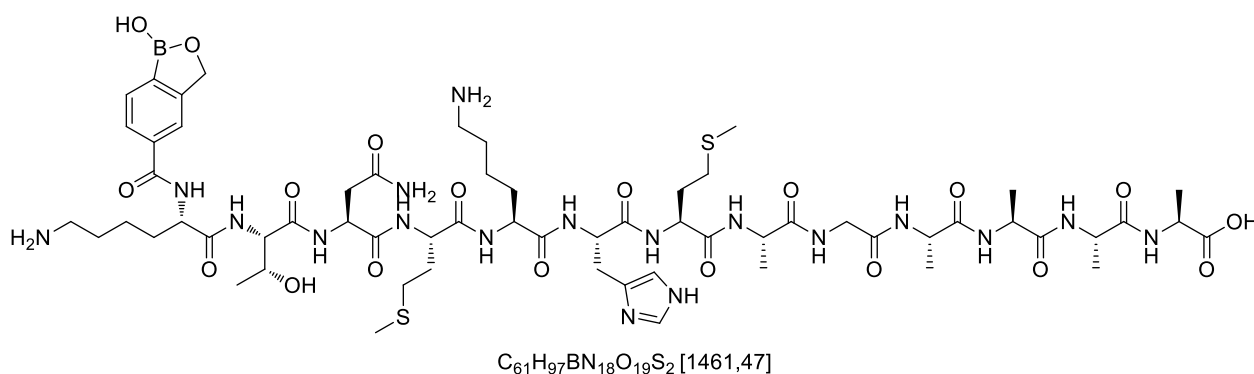
wenig H<sub>2</sub>O gewaschen und dann am Hochvakuum getrocknet. Das Benzoboroxol **63** wurde als weißer Feststoff erhalten (0,332 g, 1,87 mmol, 60% über zwei Stufen).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 13.05 (s, 1H, COOH), 9.37 (s, 1H, OH), 7.98-7.95 (m, 1H, H3), 7.93-7.90 (m, 1H, H5), 7.83 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1H, H6), 5.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 167.4 (COOH), 154.1 (C2), 135.1 (C1), 132.7 (C4), 130.6 (C6), 127.7 (C5), 122.2 (C3), 69.9 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS (ESI(-)):** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BO<sub>4</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 177.0365, gef.: 177.0361.

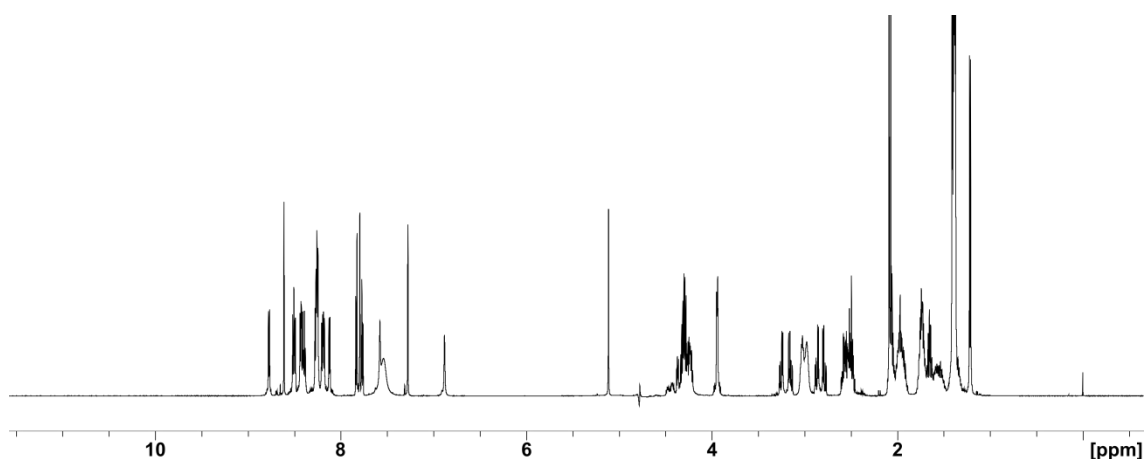
#### 4-Carboxybenzoboroxol-Lys-Thr-Asn-Met-Lys-His-Met-Ala-Gly-Ala-Ala-Ala-OH (4-Carboxybenzoboroxol-PrP(106-118)) (**64**)



Die Synthese des Peptids **64** erfolgte mit einer Ansatzgröße von 0,100 mmol mittels automatisierter Festphasenpeptidsynthese. Nach Aufreinigung durch RP-HPLC konnte das Produkt als weißes Pulver erhalten werden.

**HPLC:** *t<sub>R</sub>* = 5,47 min (Gradient: 5 → 50% in 8 min)

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 3,0)/D<sub>2</sub>O 9:1.

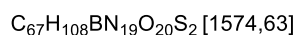
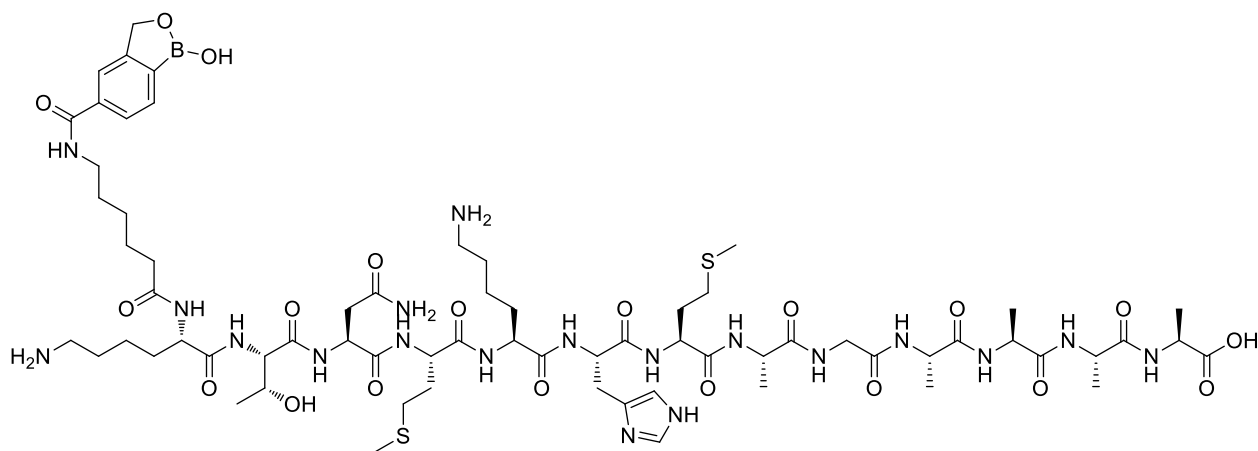


**Tabelle 25:**  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebung ( $\delta$  ( $^1\text{H}$ )/ppm) von **64**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 3,0)/D<sub>2</sub>O 9:1). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett. \* = nicht zu identifizieren.

Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
Benzoboroxol	---	---	---	CH <sub>2</sub> : 5.11 (s) H3: 7.79 (s) H5: 7.83 (d, 7.7) H6: 7.77 (d, 7.7)
Lys106	8.77 (d, 6.7)	4.59	1.99; 1.93	H $\gamma$ : 1.56 H $\delta$ : 1.74 H $\epsilon$ : 3.03 NH <sub>2</sub> : 7.54 (bs)
Thr107	8.25	4.37	4.25	H $\gamma$ : 1.22 (d, 6.5)
Asn108	8.51 (d, 7.6 Hz)	*	2.87 (dd, 15.8, 6.3); 2.79 (dd, 15.8, 7.1)	H $\delta$ : 7.58 (s); 6.88 (s)
Met109	8.25	4.37	2.06; 1.97	H $\gamma$ : 2.55; 2.48 CH <sub>3</sub> : 2.09 oder 2.07
Lys110	8.26	4.43	1.73	H $\gamma$ : 1.40 H $\delta$ : 1.72; 1.65 H $\epsilon$ : 2.98 NH <sub>2</sub> : 7.54 (bs)
His111	8.50 (d, 7.7)	4.68	3.25 (dd, 15.5, 6.2); 3.15 (dd, 15.5, 8.6)	H $\delta$ : 7.28 (s) H $\epsilon$ 1: 8.61
Met112	8.42 (d, 7.3)	4.47	2.07; 1.97	H $\gamma$ : 2.57; 2.52 CH <sub>3</sub> : 2.09 oder 2.07
Ala113	8.43 (d, 5.8)	4.32	1.40	---
Gly114	8.39 (t, 6.1)	3.94	---	---
Ala115	8.12 (d, 6.1)	4.31	1.38	---
Ala116	8.27	4.29	1.39	---
Ala117	8.20 (d, 6.8) oder 8.18 (d, 6.3)	4.29	1.40 oder 1.38	---
Ala118	8.20 (d, 6.8) oder 8.18 (d, 6.3)	4.29	1.40 oder 1.38	---

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>61</sub>H<sub>98</sub>BN<sub>18</sub>O<sub>19</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1461.6793, gef.: 1461.6805.

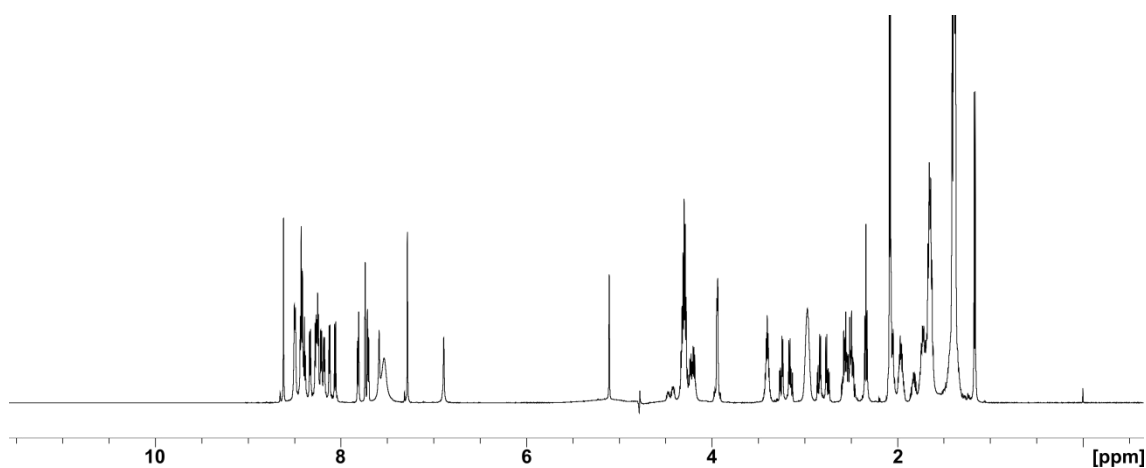
**4-Carboxybenzoboroxol-Ahx-Lys-Thr-Asn-Met-Lys-His-Met-Ala-Gly-Ala-Ala-Ala-Ala-OH (4-Carboxybenzoboroxol-Ahx-PrP(106-118)) (65)**



Das Peptid **65** wurde basierend auf dem Protokoll der automatisierten Festphasenpeptidsynthese mit einer Ansatzgröße von 0,100 mmol dargestellt. Nach Aufreinigung mittels RP-HPLC konnte das Produkt als weißes Pulver erhalten werden.

**HPLC:**  $t_R = 5,71$  min (Gradient: 5  $\rightarrow$  50% B in 8 min)

**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 3,0)/D<sub>2</sub>O 9:1.



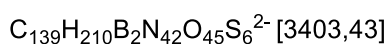
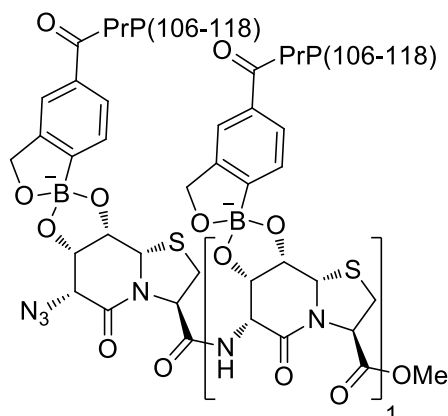
## Experimenteller Teil

**Tabelle 26:**  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebung ( $\delta$  ( $^1\text{H}$ )/ppm) von **65**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 3,0)/D<sub>2</sub>O 9:1). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett. \* = nicht zu identifizieren.

Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
Benzoboroxol	---	---	---	CH <sub>2</sub> : 5.11 (s) H3: 7.74 (s) H5: 7.81 (dd, 7.7, 1.7) H6: 7.71 (d, 7.7)
Ahx	8.49	3.40	1.39	H $\gamma$ : 1.39 H $\delta$ : 1.66 H $\epsilon$ : 2.34 (t, 7.6)
Lys106	8.33 (d, 6.8)	4.31	1.83; 1.73	H $\gamma$ : 1.41 H $\delta$ : 1.73; 1.65 H $\epsilon$ : 2.97 NH <sub>2</sub> : 7.53 (bs)
Thr107	8.06 (d, 7.6)	4.29	4.19	H $\gamma$ : 1.17 (d, 6.6)
Asn108	8.42	4.69	2.85 (dd, 15.9, 6.3); 2.75 (dd, 15.9, 7.1)	NH $\delta$ : 7.59 (s); 6.89 (s)
Met109	8.24	4.42	2.05; 1.96	H $\gamma$ : 2.55, 2.49 CH <sub>3</sub> : 2.09 (s) oder 2.07 (s)
Lys110	8.25	4.23	1.74	H $\gamma$ : 1.40 H $\delta$ : 1.73; 1.66 H $\epsilon$ : 2.99 NH <sub>2</sub> : 7.53 (bs)
His111	8.49	4.67	3.25 (dd, 15.5, 6.2); 3.15 (dd, 15.5, 8.5)	H $\delta$ 2: 7.28 H $\epsilon$ 1: 8.62
Met112	8.41	4.47	2.07; 1.97	H $\gamma$ : 2.57; 2.51 CH <sub>3</sub> : 2.09 (s) oder 2.07 (s)
Ala113	8.43	4.32	1.40	---
Gly114	8.39 (t, 6.1)	3.94	---	---
Ala115	8.12 (d, 6.0)	4.31	1.38	---
Ala116	8.27	4.29	1.39	---
Ala117	8.21 (d, 6.8) oder 8.18 (d, 6.4)	4.29	1.40 oder 1.38	---
Ala118	8.21 (d, 6.8) oder 8.18 (d, 6.4)	4.29	1.40 oder 1.38	---

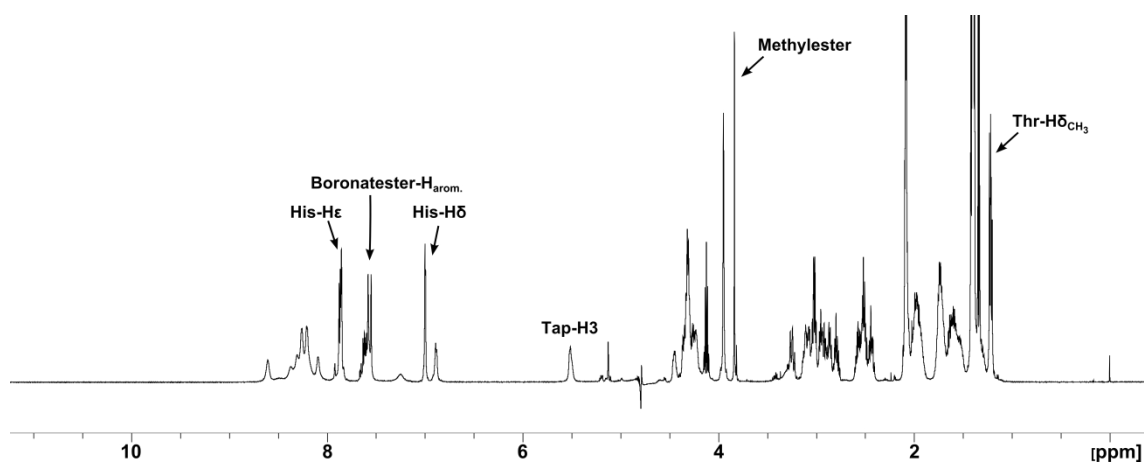
**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>67</sub>H<sub>109</sub>BN<sub>19</sub>O<sub>20</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1574.7636, gef.: 1574.7651.

**Azido-{hot=Tap[(7*S*,8*S*)-*para*-[Amido-(Lys-Thr-Asn-Met-Lys-His-Met-Ala-Gly-Ala-Ala-Ala-Ala)]-benzoboroxolester]}<sub>2</sub>-OMe (66)**

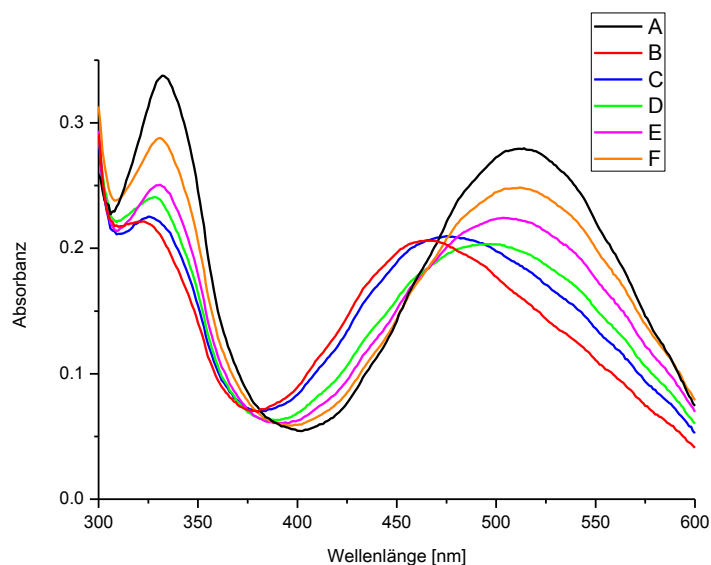


Ausgehend von **48** (0,520 mg, 1,00  $\mu$ mol, 1,0 Äq.) und dem Peptid **64** (4,69 mg, 2,60  $\mu$ mol, 2,6 Äq.) wurde das PrP(106-118)-Dimer **66** nach der *allgemeinen Vorschrift 13* dargestellt.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1.

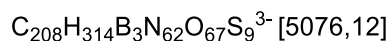
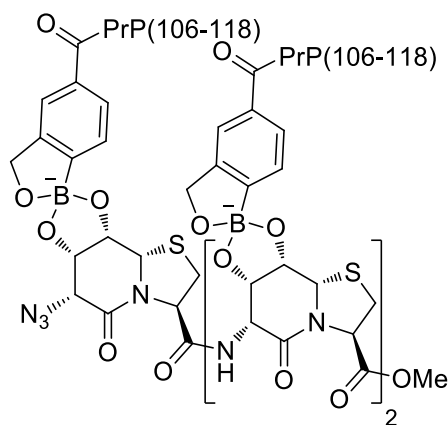


## UV/Vis:



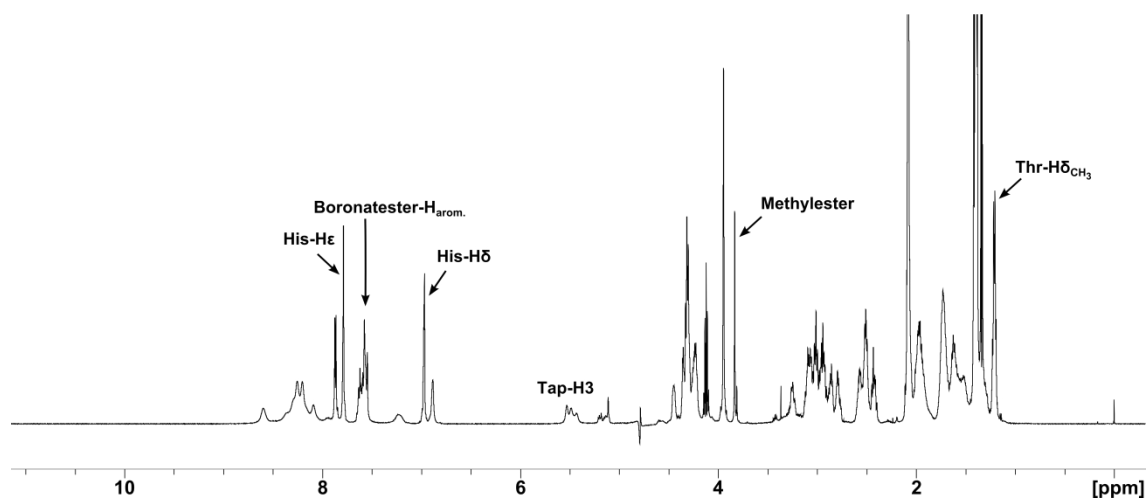
**Abbildung 68:** UV/Vis-Spektren der Titration von ARS und **64** mit dem hot=Tap-Dimer **48**. A) ARS (0,1 mM). B) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM). C) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **48** (0,2 mM). D) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **48** (0,3 mM). E) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **48** (0,4 mM). F) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **48** (0,6 mM).

## Azido-{hot=Tap[(7*S*,8*S*)-*para*-[Amido-(Lys-Thr-Asn-Met-Lys-His-Met-Ala-Gly-Ala-Ala-Ala-Ala)]-benzoboroxolester]}<sub>3</sub>-OMe (**67**)

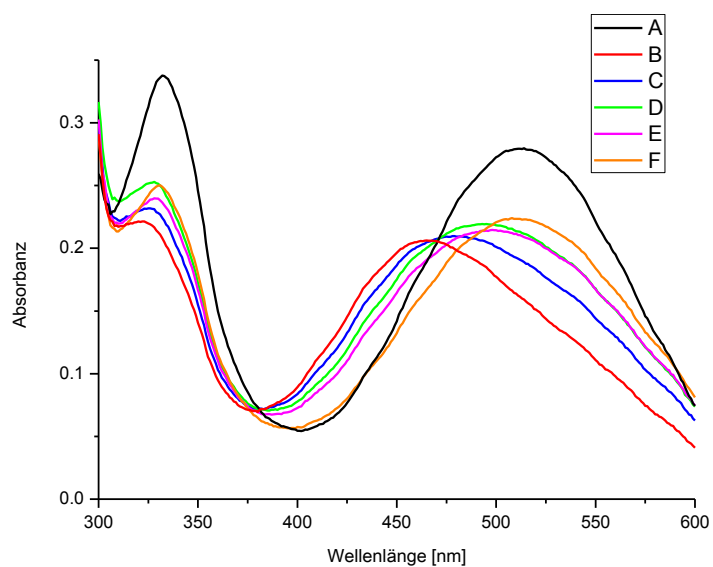


Nach der *allgemeinen Vorschrift 13* wurde **67** durch Zugabe von **64** (7,03 mg, 3,90  $\mu\text{mol}$ , 3,9 Äq.) zu einer Lösung des hot=Tap-Trimers **49** (0,753 mg, 1,00  $\mu\text{mol}$ , 1,0 Äq.) in Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1 synthetisiert.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1.

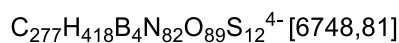
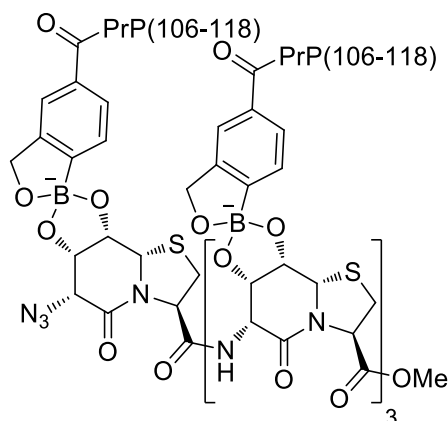


**UV/Vis:**



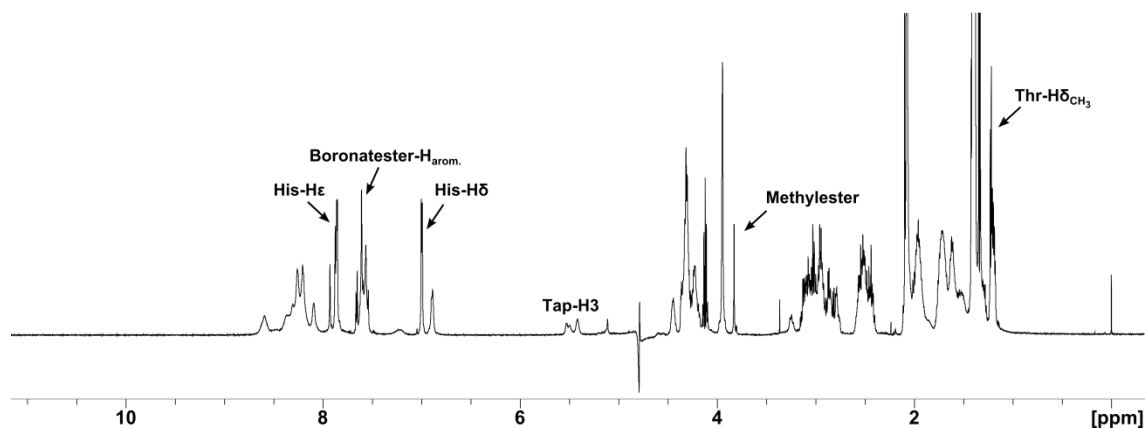
**Abbildung 69:** UV/Vis-Spektren der Titration von ARS und **64** mit **49**. A) ARS (0,1 mM). B) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM). C) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **49** (0,133 mM). D) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **49** (0,2 mM). E) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **49** (0,266 mM). F) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **49** (0,4 mM).

**Azido-{hot=Tap[(7S,8S)-para-[Amido-(Lys-Thr-Asn-Met-Lys-His-Met-Ala-Gly-Ala-Ala-Ala-Ala)]-benzoboroxolester]}<sub>4</sub>-OMe (68)**



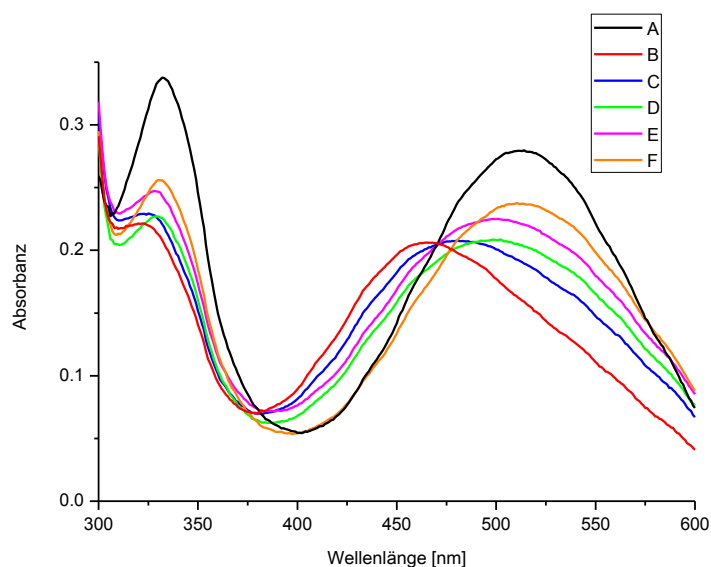
Ausgehend von **50** (0,245 mg, 0,250  $\mu$ mol, 1,0 Äq.) und dem Peptid **64** (2,35 mg, 1,30  $\mu$ mol, 5,2 Äq.) wurde das PrP(106-118)-Tetramer **68** nach der *allgemeinen Vorschrift 13* dargestellt.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1.



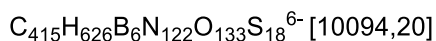
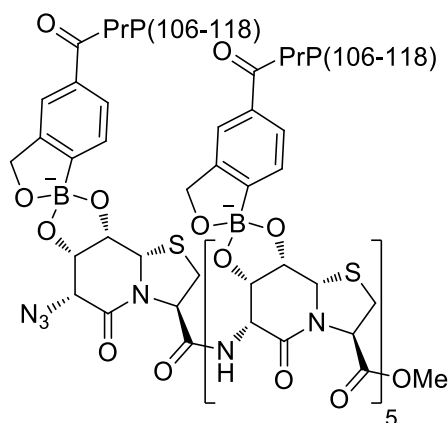


## UV/Vis:



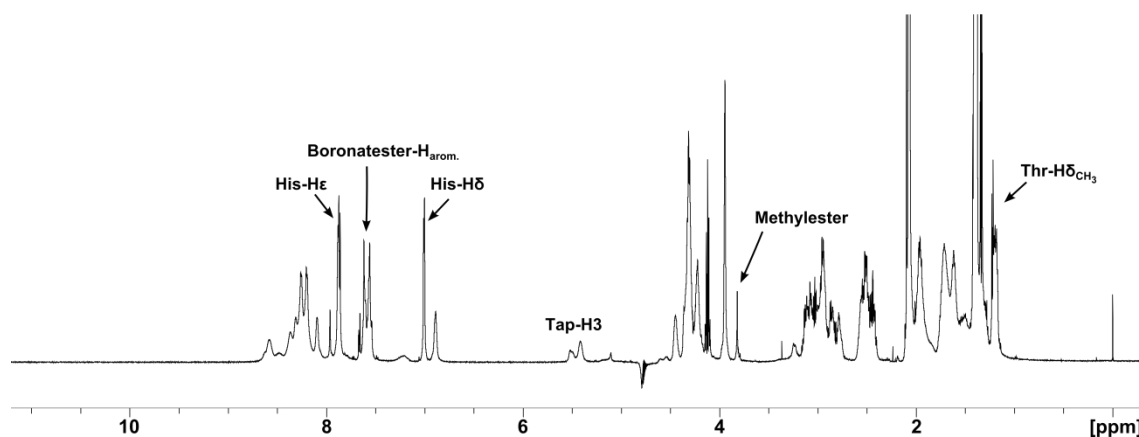
**Abbildung 70:** UV/Vis-Spektren der Titration von ARS und **64** mit dem hot=Tap-Tetramer **50**. A) ARS (0,1 mM). B) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM). C) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **50** (0,1 mM). D) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **50** (0,15 mM). E) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **50** (0,2 mM). F) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **50** (0,3 mM).

## Azido-{hot=Tap[(7*S*,8*S*)-*para*-[Amido-(Lys-Thr-Asn-Met-Lys-His-Met-Ala-Gly-Ala-Ala-Ala-Ala)]-benzoboroxolester]}<sub>6</sub>-OMe (**69**)

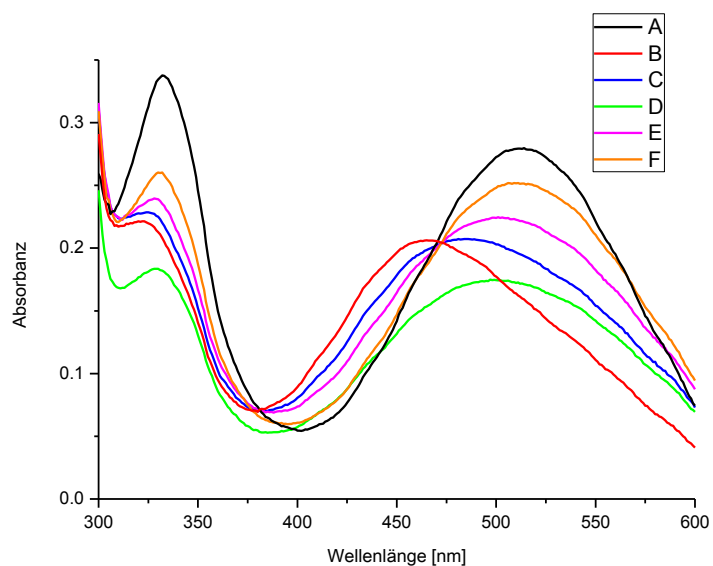


Nach der *allgemeinen Vorschrift 13* wurde **69** ausgehend von **51** (0,360 mg, 0,250  $\mu\text{mol}$ , 1,0 Äq.) und dem benzoboroxolmodifizierten PrP(106-118)-Peptid **64** (3,52 mg, 1,95  $\mu\text{mol}$ , 7,8 Äq.) dargestellt.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1.

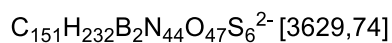
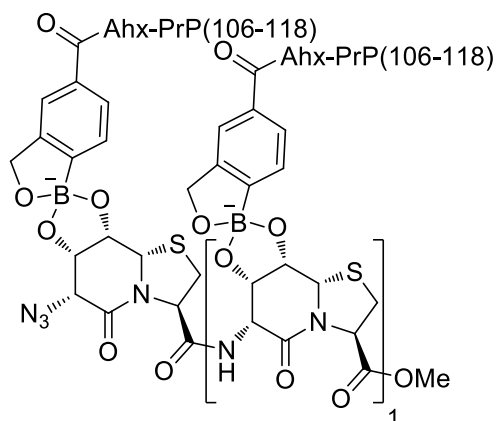


**UV/Vis:**



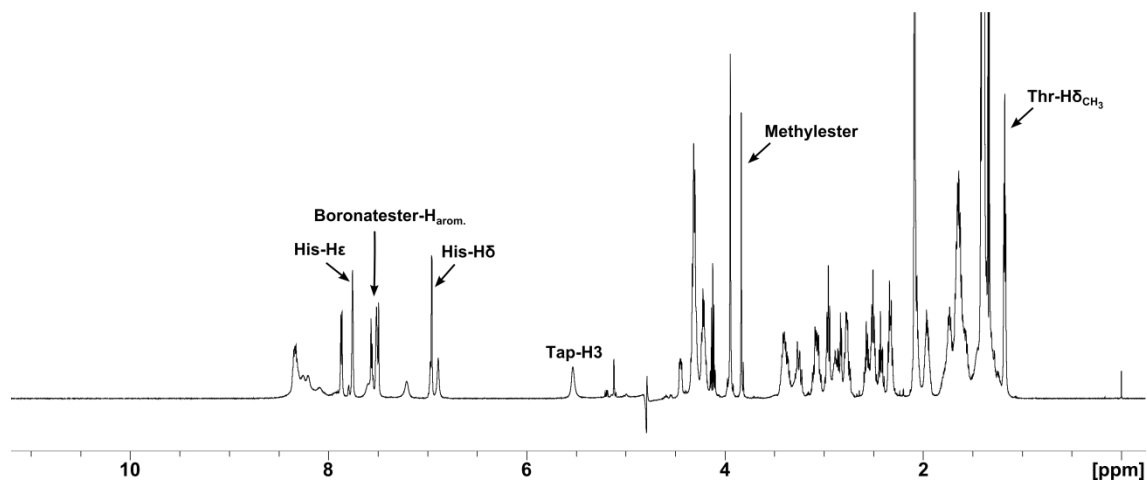
**Abbildung 71:** UV/Vis-Spektren der Titration von ARS und **64** mit **51**. A) ARS (0,1 mM). B) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM). C) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **51** (0,067 mM). D) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **51** (0,1 mM). E) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **51** (0,133 mM). F) ARS (0,1 mM) + **64** (1,0 mM) + **51** (0,2 mM).

**Azido-{hot=Tap[(7S,8S)-*para*-[Amido-(Ahx-Lys-Thr-Asn-Met-Lys-His-Met-Ala-Gly-Ala-Ala-Ala-Ala)]-benzoboroxolester}]<sub>2</sub>-OMe (70)**

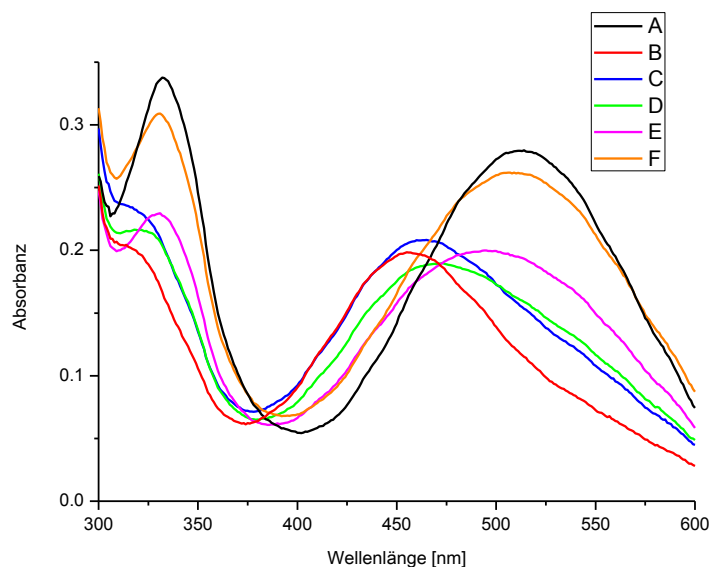


Nach der *allgemeinen Vorschrift 13* wurde **70** ausgehend von **48** (0,520 mg, 1,00  $\mu$ mol, 1,0 Äq.) und dem benzoboroxolmodifizierten PrP(106-118)-Peptid **65** (4,98 mg, 2,60  $\mu$ mol, 2,6 Äq.) dargestellt.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1.

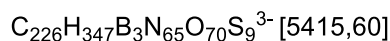
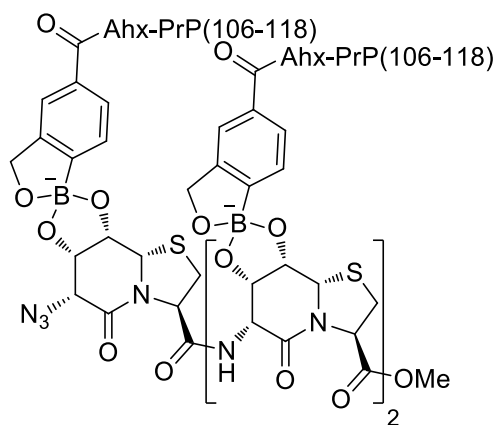


## UV/Vis:



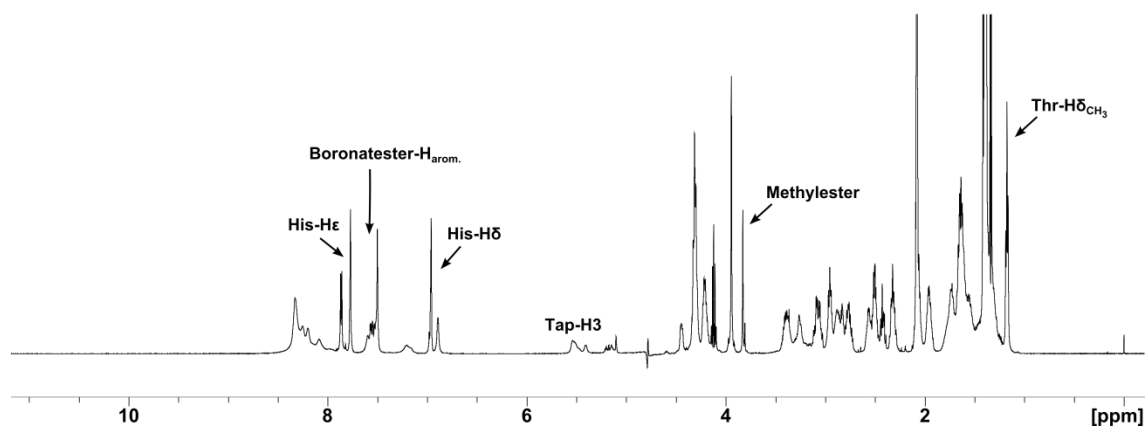
**Abbildung 72:** UV/Vis-Spektren der Titration von ARS und **65** mit **48**. A) ARS (0,1 mM). B) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM). C) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **48** (0,2 mM). D) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **48** (0,3 mM). E) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **48** (0,4 mM). F) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **48** (0,6 mM).

## Azido-{hot=Tap[(7S,8S)-*para*-[Amido-(Ahx-Lys-Thr-Asn-Met-Lys-His-Met-Ala-Gly-Ala-Ala-Ala-Ala)]-benzoboroxolester}]<sub>3</sub>-OMe (**71**)

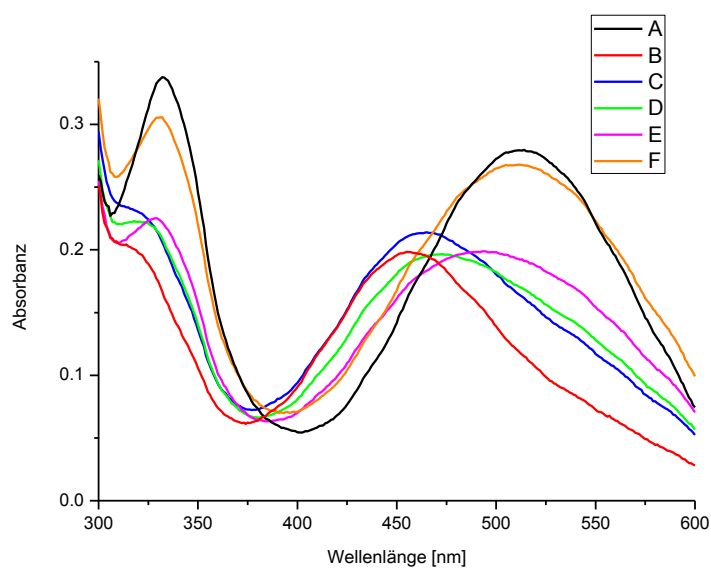


Ausgehend von dem hot=Tap-Trimer **49** (0,753 mg, 1,00  $\mu\text{mol}$ , 1,0 Äq.) und **65** (7,48 mg, 3,90  $\mu\text{mol}$ , 3,9 Äq.) konnte das PrP(106-118)-Trimer **71** nach der *allgemeinen Vorschrift 13* synthetisiert werden.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1.

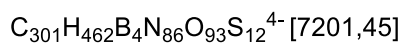
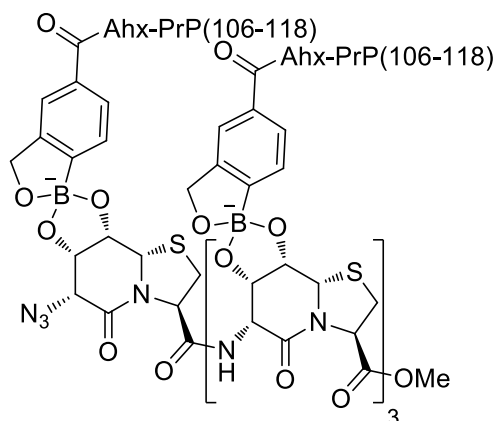


**UV/Vis:**



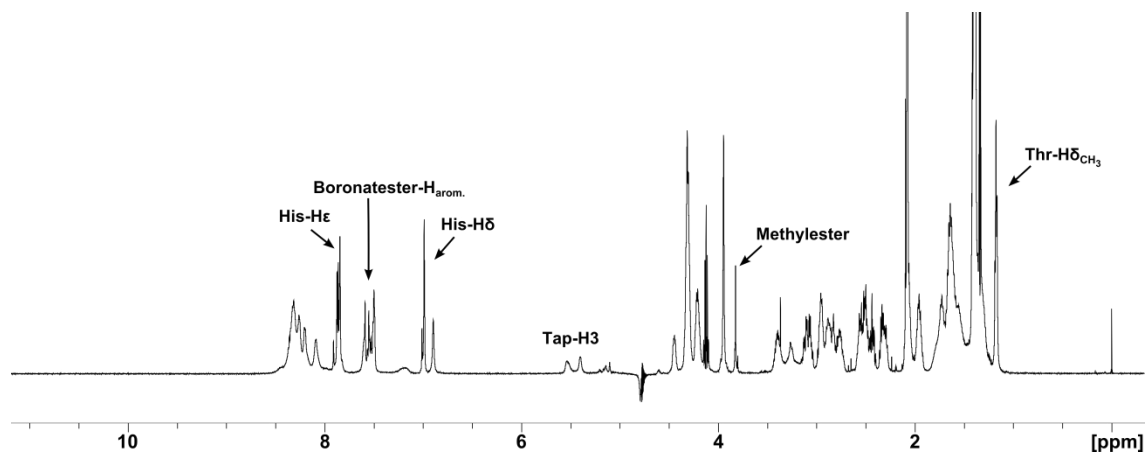
**Abbildung 73:** UV/Vis-Spektren der Titration von ARS und **65** mit **49**. A) ARS (0,1 mM). B) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM). C) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **49** (0,133 mM). D) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **49** (0,2 mM). E) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **49** (0,266 mM). F) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **49** (0,4 mM).

**Azido-{hot=Tap[(7S,8S)-*para*-[Amido-(Ahx-Lys-Thr-Asn-Met-Lys-His-Met-Ala-Gly-Ala-Ala-Ala-Ala)]-benzoboroxolester]}<sub>4</sub>-OMe (72)**

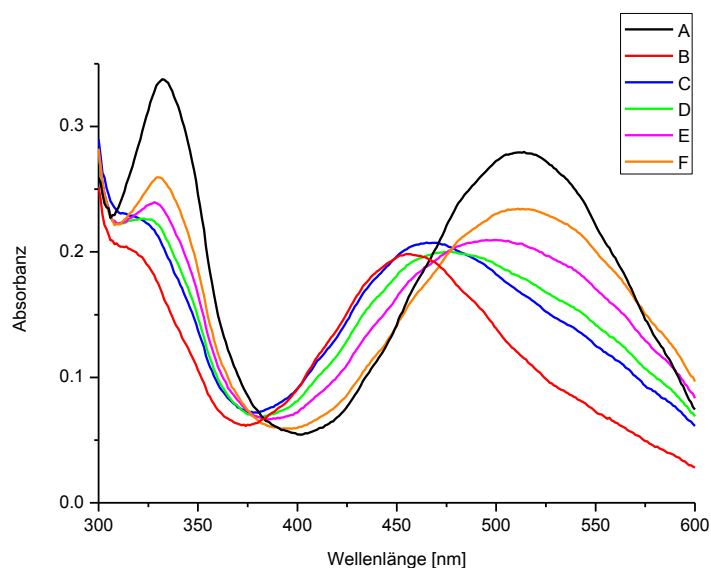


Nach der *allgemeinen Vorschrift 13* wurde das PrP(106-118)-Tetramer **72** ausgehend von **50** (0,245 mg, 0,250  $\mu$ mol, 1,0 Äq.) und dem Peptid **65** (2,49 mg, 1,30  $\mu$ mol, 5,2 Äq.) in Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1 dargestellt.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub>O 9:1.

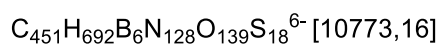
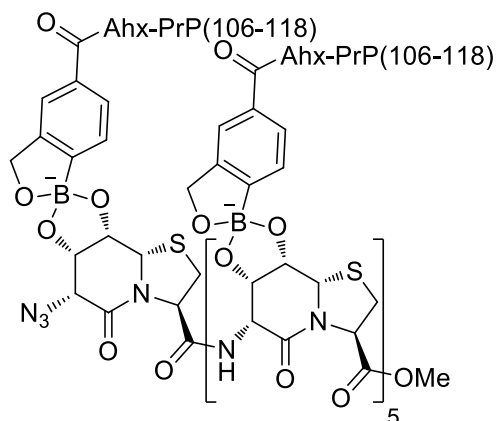


## UV/Vis:



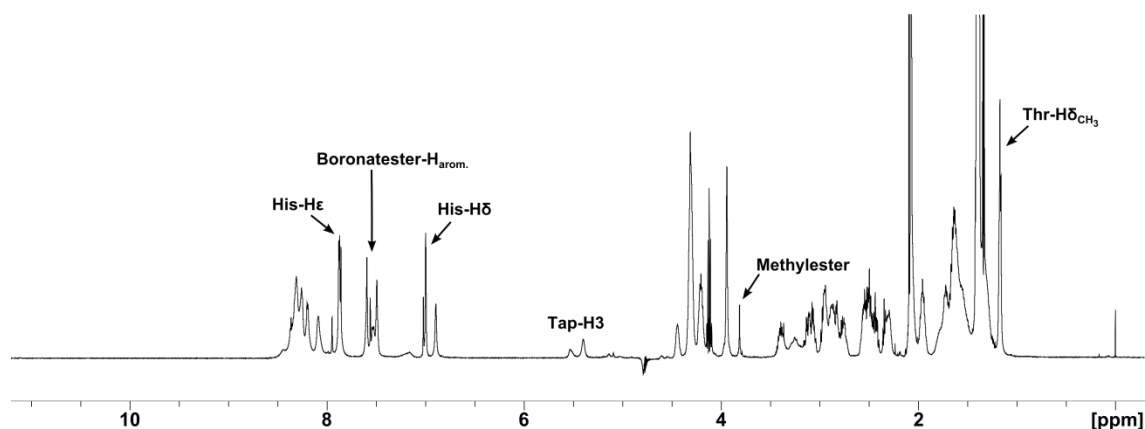
**Abbildung 74:** UV/Vis-Spektren der Titration von ARS und **65** mit **50**. A) ARS (0,1 mM). B) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM). C) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **50** (0,1 mM). D) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **50** (0,15 mM). E) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **50** (0,2 mM). F) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **50** (0,3 mM).

## Azido-{hot=Tap[(7S,8S)-para-[Amido-(Ahx-Lys-Thr-Asn-Met-Lys-His-Met-Ala-Gly-Ala-Ala-Ala-Ala)]-benzoboroxolester]}<sub>6</sub>-OMe (**73**)

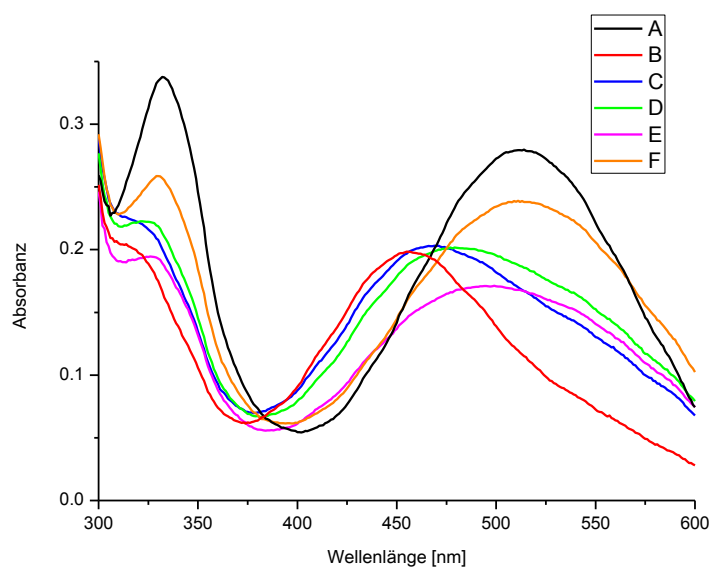


Ausgehend von **51** (0,360 mg, 0,250  $\mu\text{mol}$ , 1,0 Äq.) und dem benzoboroxolmodifizierten PrP(106-118)-Peptid **65** (3,74 mg, 1,95  $\mu\text{mol}$ , 7,8 Äq.) wurde **73** nach der *allgemeinen Vorschrift 13* synthetisiert.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz, 300 K, Kaliumphosphatpuffer (50 mM, pH = 7,4)/D<sub>2</sub> 9:1.



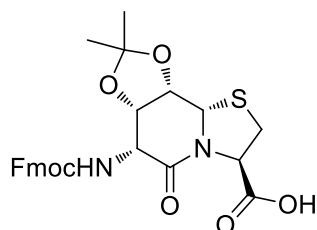
**UV/Vis:**



**Abbildung 75:** UV/Vis-Spektren der Titration von ARS und **65** mit **51**. A) ARS (0,1 mM). B) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM). C) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **51** (0,067 mM). D) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **51** (0,1 mM). E) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **51** (0,133 mM). F) ARS (0,1 mM) + **65** (1,0 mM) + **51** (0,2 mM).



**8a(S)H-6(R)-(9-Fluorenylmethoxycarbonylamino)-(7S,8S)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäure (74)**



C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S [510,56]

Ausgehend von **34** (135 mg, 0,430 mmol, 1,0 Äq.) wurde die Azidgruppe nach der *allgemeinen Vorschrift 3* hydriert. Der erhaltene Rückstand wurde in 10 mL 1,4-Dioxan/H<sub>2</sub>O 4:1 aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden bei 0 °C Fmoc-OSu (189 mg, 0,559 mmol, 1,3 Äq.) und DIPEA (293 µL, 1,72 mmol, 4,0 Äq.) hinzugefügt. Es wurde 4,5 h gerührt, wobei die Reaktionsmischung Raumtemperatur erreichte. Das Lösungsmittelgemisch wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 20 mL EtOAc sowie 5 mL 0,5 N HCl-Lösung aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 20 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Anschluss über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:1) gereinigt. Derivat **74** konnte als blass beiger Feststoff erhalten werden (88,0 mg, 0,172 mmol, 40% über 2 Stufen).

**DC:**  $R_f = 0.22$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:1)

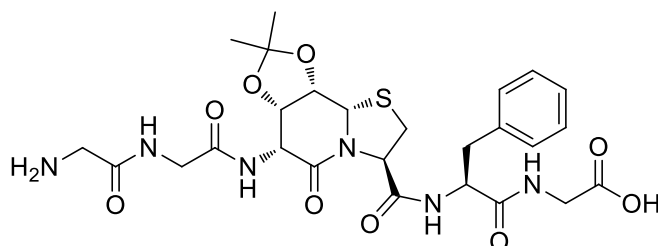
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 7.89 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, Fmoc-H<sub>arom.</sub>), 7.83-7.79 (m, 2H, Fmoc-H<sub>arom.</sub>), 7.42 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, Fmoc-H<sub>arom.</sub>), 7.33 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H Fmoc-H<sub>arom.</sub>), 7.14 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, Fmoc-NH), 5.07 (s, 1H, H8a), 5.02-4.96 (m, 1H, H3), 4.65 (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H, H7), 4.55-4.46 (m, 2H, H6, H8), 4.34-4.21 (m, 3H, Fmoc-CH, Fmoc-CH<sub>2</sub>), 3.18-3.10 (m, 2H, H2), 1.28 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  [ppm] = 172.8 (COOH), 164.7 (C5), 143.8 (Fmoc-C<sub>arom.,q</sub>), 143.7 (Fmoc-C<sub>arom.,q</sub>), 140.7 (Fmoc-C<sub>arom.,q</sub>), 127.6 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 127.1 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 127.0 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 125.6 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 125.5 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>),

120.0 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 108.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 76.8 (C8), 74.8 (C7), 66.0 (Fmoc-CH<sub>2</sub>), 62.5 (C3), 59.8 (C8a), 53.5 (C6), 46.5 (Fmoc-CH), 32.5 (C2), 26.2 (CCH<sub>3</sub>), 24.2 (CCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für. C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 533.1353, gef.: 533.1346.

### H-Gly-Gly-hot<sup>P</sup>=Tap-Phe-Gly (**75**)



C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S [606,65]

Das Peptid **75** wurde bei einer Ansatzgröße von 0,100 mmol mit dem Protokoll der manuellen Festphasenpeptidsynthese dargestellt. Nach Abspaltung des Rohpeptids vom Harz durch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFE/AcOH 7:2:1 für 2 h wurde das Rohpeptid in kaltem DEE gefällt, abzentrifugiert und lyophilisiert. Nach Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC konnte **75** als weißes Pulver erhalten werden.

**HPLC:** *t<sub>R</sub>* = 12,29 min (Gradient: 5 → 75% B in 20 min)

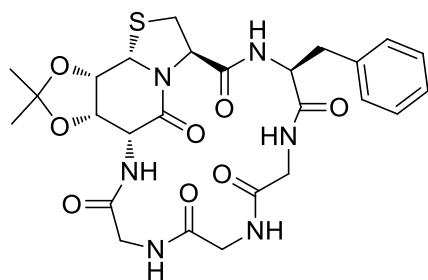
**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:

**Tabelle 27:** <sup>1</sup>H-chemische Verschiebung (δ (<sup>1</sup>H)/ppm) von **75**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett.

Aminosäure	NH	Hα	Hβ	weitere
Gly1	8.00 (s, NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	3.61	---	---
Gly2	8.60 (t, 5.8 )	4.01 (d, 5.8 Hz)	---	---
hot <sup>P</sup> 3	8.27 (d, 7.6 )	H6: 4.84 (dd, 7.6, 3.1)	H7: 4.62 (dd, 7.4, 3.2)	H8: 4.55 (dd, 7.5, 1.9) H8a: 5.01 (d, 1.8) C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> : 1.26
Tap4	---	H3: 4.95 (dd, 6.7, 0.9)	H2: 3.13 (dd, 11.0, 6.8); 2.99 (dd, 11.1, 0.9)	---
Phe5	7.99 (d, 7.6)	4.59 (ddd, 9.5, 7.6, 4.5)	3.02 (dd, 13.9, 4.5); 2.82 (dd, 13.9, 9.5)	H <sub>arom.</sub> : 7.25, 7.17
Gly6	8.35 (t, 5.9)	3.80 (dd, 17.5, 5.9); 3.74 (dd, 17.5, 5.9)	---	---

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 629.2000, gef.: 629.1978.

### Zyklo-[hot<sup>P</sup>=Tap-Phe-Gly-Gly-Gly] (76)



C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S [588,63]

Das lineare Hexapeptid **75** (16,0 mg, 26,4 μmol, 1,0 Äq.) wurde in 28 mL DMF gelöst. Die resultierende Lösung wurde auf 4 °C gekühlt und anschließend mit NaHCO<sub>3</sub> (6,65 mg, 79,2 μmol, 3,0 Äq.) und DPPA (17,1 μL, 79,2 μmol, 3,0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 6 d bei 4 °C gerührt. Anschließend wurde erneut NaHCO<sub>3</sub> (6,65 mg, 79,2 μmol, 3,0 Äq.) sowie DPPA (17,1 μL, 79,2 μmol, 3,0 Äq.) hinzugefügt und für weitere 4 d bei 4 °C gerührt. Im Anschluss wurden 0,5 mL H<sub>2</sub>O hinzugefügt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und

der Rückstand aus H<sub>2</sub>O lyophilisiert. Nach Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC konnte **76** als weißes Pulver erhalten werden.

**HPLC:**  $t_R$  = 13,84 min (Gradient: 5 → 75% B in 20 min)

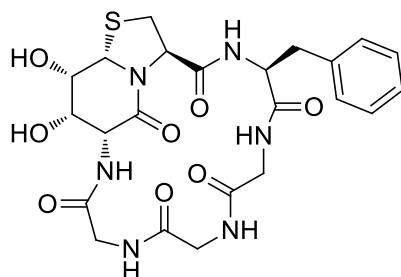
**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:

**Tabelle 28:** <sup>1</sup>H-chemische Verschiebung ( $\delta$  (<sup>1</sup>H)/ppm) von **76**. Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett. \* = nicht zu identifizieren.

Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
hot <sup>p</sup>	7.73 ( <i>d</i> , 4.7)	H6: 4.56 ( <i>dd</i> , 4.7, 3.1)	H7: 4.91 ( <i>dd</i> , 7.4, 3.2)	H8: 4.60 H8a: 5.22 ( <i>d</i> , 1.7)
Tap	---	H3: 4.60	H2: 3.26 ( <i>dd</i> , 11.2, 7.8); 2.71 ( <i>dd</i> , 11.4, 2.8)	---
Phe	8.51 ( <i>d</i> , 9.5)	4.48 ( <i>ddd</i> , 11.7, 9.4, 3.5)	3.30 ( <i>dd</i> , 13.9, 3.7); 2.75 ( <i>dd</i> , 14.0, 11.7)	H <sub>arom.</sub> : 7.22; 7.21; 7.17
Gly <sup>A</sup>	7.33 ( <i>dd</i> , 7.8, 2.7)	4.15 ( <i>dd</i> , 16.0, 7.8); 3.51 ( <i>dd</i> , 15.9, 2.8)	---	---
Gly <sup>B</sup>	8.35 ( <i>t</i> , 5.8)	3.73 ( <i>dd</i> , 15.0, 5.8); 3.64 ( <i>dd</i> , 15.1, 5.7)	---	---
Gly <sup>C</sup>	8.72 ( <i>t</i> , 6.3)	3.82 ( <i>dd</i> , 15.1, 5.9); 3.60 ( <i>dd</i> , 15.1, 6.7)	---	---

**HRMS (ESI(+)):** ber. für. C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 611.1895, gef.: 611.1882.

### Zyklo-[hot=Tap-Phe-Gly-Gly-Gly] (77)



C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S [548,57]

Das zyklische Hexapeptid **77** wurde ausgehend von **76** nach der *allgemeinen Vorschrift 2* durch 15-malige Behandlung mit 95% TFA<sub>aq.</sub> synthetisiert. Nach abschließender Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC konnte **77** als weißes Pulver erhalten werden.

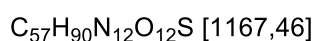
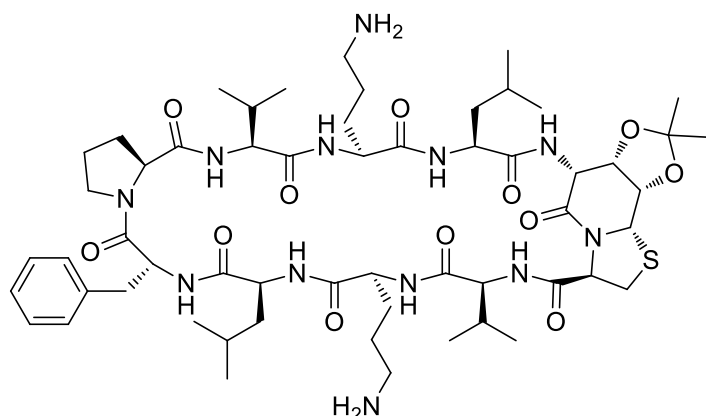
**HPLC:**  $t_R = 10,93$  min (Gradient: 5 → 75% B in 20 min)

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>:

**Tabelle 29:** <sup>1</sup>H-Chemische Verschiebung ( $\delta$  (<sup>1</sup>H)/ppm) von **77**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (500 MHz, 300 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett.

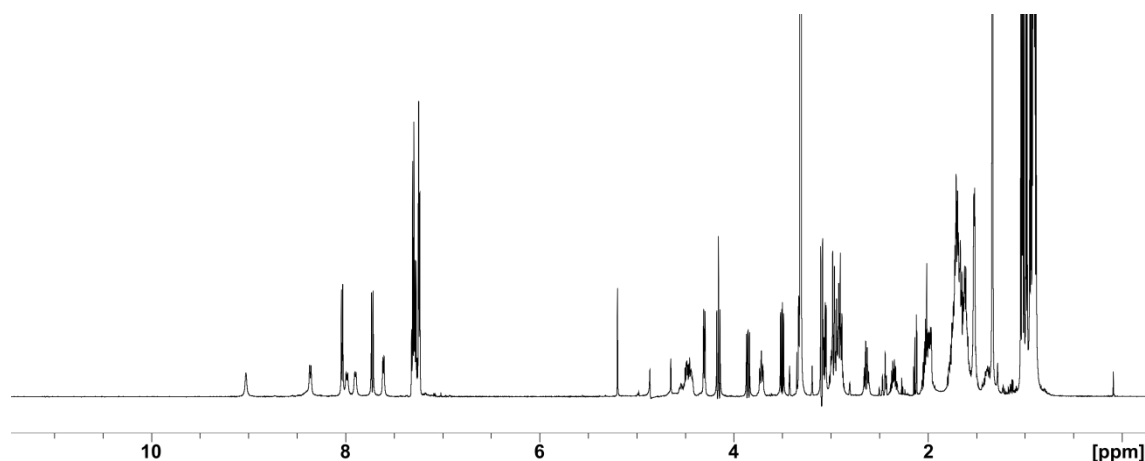
Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
hot	7.59 ( <i>d</i> , 4.6)	H6: 4.40	H7: 4.35	H8: 4.21 H8a: 5.24 ( <i>d</i> , 5.6) OH: 5.34 ( <i>d</i> , 6.3); 5.31 ( <i>d</i> , 4.7)
Tap	---	H3: 4.42	H2: 3.16 ( <i>dd</i> , 11.7, 7.2); 2.35 ( <i>dd</i> , 11.7, 7.8)	---
Phe	8.32 ( <i>d</i> , 9.2)	4.41	3.29 ( <i>dd</i> , 13.4, 3.6); 2.79 ( <i>dd</i> , 13.9, 11.8)	H <sub>arom.</sub> : 7.25; 7.21; 7.18
Gly <sup>A</sup>	7.32 ( <i>dd</i> , 7.3, 3.1)	4.10 ( <i>dd</i> , 16.2, 7.4); 3.57	---	---
Gly <sup>B</sup>	8.38 ( <i>t</i> , 5.9)	3.67	---	---
Gly <sup>C</sup>	8.67 ( <i>t</i> , 6.3)	3.80 ( <i>dd</i> , 15.0, 6.2); 3.56	---	---

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 571.1582, gef.: 571.1560.

**Zyklo-[hot<sup>p</sup>=Tap-Val-Orn-Leu-D-Phe-Pro-Val-Orn-Leu] (78)**

Der lineare Vorläufer H-hot<sup>p</sup>=Tap-Val-Orn(Boc)-Leu-D-Phe-Pro-Val-Orn(Boc)-Leu-OH wurde mittels manueller Festphasenpeptidsynthese mit einer Ansatzgröße von 0,100 mmol dargestellt. Dieses Rohpeptid wurde durch dreimalige Behandlung mit 1% TFA in DCM für je 15 min unter Erhaltung der Boc-Schutzgruppen vom Harz abgespalten und mit Toluol verdünnt. Anschließend wurde die Lösung auf 20% des Volumens eingeeengt und erneut mit Toluol verdünnt. Das Lösungsmittel wurde erneut am Rotationsverdampfer bis auf etwa 20% des ursprünglichen Volumens eingeeengt und die Prozedur wurde noch zwei weitere Male wiederholt, ehe das Lösungsmittel unter vermindertem Druck komplett entfernt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde in DMF gelöst und der lineare Vorläufer nach der *allgemeinen Vorschrift 7* zyklisiert. Abschließend wurden nach der *allgemeinen Vorschrift 8* die Boc-Schutzgruppen der Ornithine entfernt. Nach Aufreinigung mittels semi-präparativer RP-HPLC konnte das zyklische Dekapeptid **78** als weißes Pulver erhalten werden.

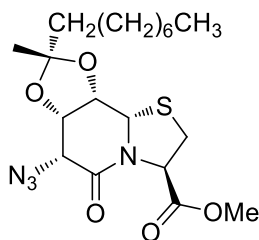
**HPLC:**  $t_R = 3,35$  min (Gradient: 40 → 90% B in 8 min)

<sup>1</sup>H-NMR: 600 MHz, 300 K, MeOH-*d*<sub>3</sub>:

**Tabelle 30:** <sup>1</sup>H-chemische Verschiebung ( $\delta$  (<sup>1</sup>H)/ppm) von **78**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K, MeOH-*d*<sub>3</sub>). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett. \* = nicht zu identifizieren. \*\* = Multiplizität und Kopplungskonstante wurde bei 280 K bestimmt.

Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
hot <sup>P</sup> 1	8.40 ( <i>d</i> , 2.8 Hz) **	H6: 4.99	H7: 4.65	H8: 4.62 H8a: 5.20 CCH <sub>3</sub> : 1.34 ( <i>s</i> ); 1.33 ( <i>s</i> )
Tap2	---	H3: 4.99	H2: 3.50 ( <i>dd</i> , 11.9, 7.7); 3.09 ( <i>d</i> , 12.1)	---
Val3	7.72 ( <i>d</i> , 10.0)	4.16 ( <i>t</i> , 10.2)	2.03	H $\gamma$ : 0.90
Orn4	8.36 ( <i>d</i> , 9.0)	4.54 ( <i>ddd</i> , 10.9, 8.9, 4.1)	1.70; 1.59	H $\gamma$ : 1.58; 1.38 H $\delta$ : 2.90 NH <sub>2</sub> : *
Leu5	7.62 ( <i>d</i> , 7.5)	4.49	1.53	H $\gamma$ : 1.52 H $\delta$ : 0.90
D-Phe6	9.02 ( <i>bs</i> )	4.47	3.06 ( <i>dd</i> , 12.8, 5.6); 2.96	H <sub>arom.</sub> : 7.30; 7.28; 7.24
Pro7	---	4.30 ( <i>dd</i> , 8.2, 2.8)	1.98; 1.74	H $\gamma$ : 1.62 H $\delta$ : 3.72 ( <i>ddd</i> , 10.7, 7.9, 3.3); 2.63
Val8	8.03 ( <i>d</i> , 8.0)	3.85 ( <i>dd</i> , 10.9, 8.2)	2.35	H $\gamma$ : 1.04 ( <i>d</i> , 7.0); 1.01 ( <i>d</i> , 6.8)
Orn9	7.99 ( <i>d</i> , 9.7)	4.44	2.00; 1.65	H $\gamma$ : 1.70; 1.64 H $\delta$ : 2.98; 2.93 NH <sub>2</sub> : *
Leu10	7.90 ( <i>d</i> , 8.1)	4.67	1.63	H $\gamma$ : 1.60 H $\delta$ : 0.98 ( <i>d</i> , 6.5); 0.94 ( <i>d</i> , 6.5)

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>57</sub>H<sub>91</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1167.6595, gef.: 1167.6632.

**8a(S)H-(6R)-Azido-(7S,8S)-O-(2(S)-decyliden)-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (79)**C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [426,53]

2-Dekanon (231  $\mu$ L, 1,21 mmol, 5,0 Äq.) wurde in 5 mL MeOH und 2,5 mL HC(OMe)<sub>3</sub> gelöst. Es wurde PPTS (30,5 mg, 0,121 mmol, 0,5 Äq.) hinzugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 40  $\mu$ L NEt<sub>3</sub> abgebrochen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknung des Rückstands *in vacuo* wurde dieser in 3 mL Toluol gelöst und zu einer Lösung von **18** (70,0 mg, 0,243 mmol, 1,0 Äq.) in 5 mL MeOH gegeben. Im Anschluss wurde CSA (28,1 mg, 0,121 mmol, 0,5 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 2,5 h bei 65 °C gerührt. Durch Zugabe von 50  $\mu$ L NEt<sub>3</sub> wurde die Reaktion abgebrochen. Anschließend wurde das Lösungsmittelgemisch am Rotationsverdampfer entfernt. Eine flashchromatographische Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 60:1) lieferte **79** als beigen Feststoff (60,0 mg, 0,141 mmol, 58%).

**DC:**  $R_f$  = 0.51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1)

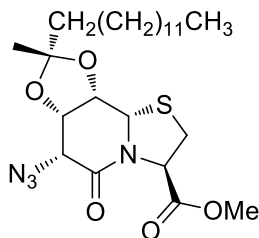
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  [ppm] = 5.34 (dd,  $^3J$  = 6.6 Hz,  $^3J$  = 0.9 Hz, 1H, H3), 4.80 (dd,  $^3J$  = 7.7 Hz,  $^3J$  = 3.6 Hz, 1H, H7), 4.75 (d,  $^3J$  = 1.8 Hz, 1H, H8a), 4.54 (dd,  $^3J$  = 7.7 Hz,  $^3J$  = 1.8 Hz, 1H, H8), 3.78 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.73 (d,  $^3J$  = 3.5 Hz, 1H, H6), 3.38 (dd,  $^2J$  = 11.2 Hz,  $^3J$  = 6.5 Hz, 1H, H2<sup>t</sup>), 3.25 (dd,  $^2J$  = 11.2 Hz,  $^3J$  = 1.0 Hz, 1H, H2<sup>h</sup>), 1.69-1.62 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.32-1.19 (m, 12H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  [ppm] = 169.5 (COOCH<sub>3</sub>), 163.8 (C5), 111.8 (CCH<sub>3</sub>), 76.5 (C8), 75.7 (C7), 61.8 (C3), 60.2 (C8a), 59.9 (C6), 53.1 (COOCH<sub>3</sub>), 38.8 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>), 32.5 (C2), 31.9 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>), 29.3 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>), 24.2 (CCH<sub>3</sub>), 22.9 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>), 22.6 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>), 14.0 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 449.1829, gef.: 449.1835.



**8a(S)H-(6R)-Azido-(7S,8S)-O-(2(S)-pentadecyliden)-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (80)**



C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [496,66]

Zu einer Suspension von 2-Pentadekanon (589 mg, 2,60 mmol, 3,0 Äq.) in 7 mL MeOH wurden 3,5 mL HC(OMe)<sub>3</sub> und PPTS (65,4 mg, 0,260 mmol, 0,3 Äq.) hinzugefügt. Die resultierende Lösung wurde für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 60 µL Et<sub>3</sub>N abgebrochen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand *in vacuo* getrocknet. Nach dem Trocknen wurde das erhaltene 2,2-Dimethoxypentadekan in 6 mL Toluol gelöst und zu einer Lösung von **18** (250 mg, 0,867 mmol, 1,0 Äq.) in 9 mL MeOH hinzugegeben. Zu dieser Reaktionsmischung wurde CSA (60,4 mg, 0,260 mmol, 0,3 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wurde für 2,5 h bei 65 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 75 µL DIPEA abgebrochen und das Lösungsmittel im Anschluss am Rotationsverdampfer entfernt. Eine flashchromatographische Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 70:1 → 50:1) lieferte **80** als weißen Feststoff (241 mg, 0,485 mmol, 55%).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1)

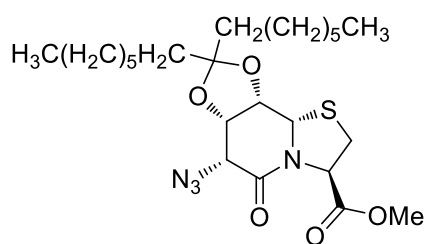
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>: δ [ppm] = 5.34 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 1H, H3), 4.80 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz, 1H, H7), 4.75 (d, <sup>3</sup>*J* = 1.4 Hz, 1H, H8a), 4.54 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.6 Hz, 1H, H8), 3.78 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.73 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz, 1H, H6), 3.38 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 1H, H2<sup>b</sup>), 3.24 (d, <sup>2</sup>*J* = 11.2 Hz, 1H, H2<sup>h</sup>), 1.69-1.62 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.32-1.20 (m, 22H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 3H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>: δ [ppm] = 169.5 (COOCH<sub>3</sub>), 163.9 (C5), 111.9 (CCH<sub>3</sub>), 76.5 (C8), 75.7 (C7), 61.8 (C3), 60.2 (C8a), 59.9 (C6), 53.0 (COOCH<sub>3</sub>), 38.8

(CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 32.4 (C2), 31.8 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 29.6 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 24.2 (CCH<sub>3</sub>), 22.6 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 14.1 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für. C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 519.2612, gef.: 519.2611.

**8a(S)H-(6R)-Azido-(7S,8S)-O-(8-pentadecyliden)-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (81)**



C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [496,66]

Zu einer Suspension von 8-Pentadekanon (274 mg, 1,21 mmol, 5,0 Äq.) in 5 mL MeOH wurden 2,5 mL HC(OMe)<sub>3</sub> und PPTS (30,5 mg, 0,121 mmol, 0,5 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 50 µL NEt<sub>3</sub> abgebrochen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand *in vacuo* getrocknet. Im Anschluss wurde dieser Rückstand in 3 mL Toluol gelöst und zu einer Lösung von **18** (70,0 mg, 0,243 mmol, 1,0 Äq.) in 5 mL MeOH gegeben. Danach wurde CSA (28,1 mg, 0,121 mmol, 0,5 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 2,5 h bei 65 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 50 µL NEt<sub>3</sub> abgebrochen. Nach Entfernung des Lösungsmittelgemisches am Rotationsverdampfer und nachfolgender flashchromatographischer Aufreinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1) konnte das Derivat **81** als beiger Feststoff erhalten werden (80,4 mg, 0,162 mmol, 67%).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1)

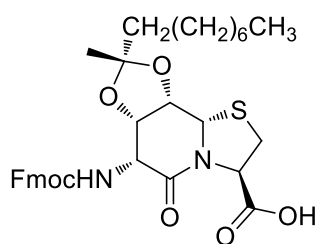
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>: δ [ppm] = 5.33 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H, H3), 4.78 (dd, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J = 3.6 Hz, 1H, H7), 4.73 (d, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, 1H, H8a), 4.51 (dd, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H8), 3.78 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.69 (d, <sup>3</sup>J = 3.6 Hz, 1H, H6), 3.38 (dd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1H, H2<sup>t</sup>), 3.24 (d, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, 1H, H2<sup>h</sup>), 1.66-

1.54 (m, 4H, C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.37-1.18 (m, 20H, C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.883 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>), 0.876 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>: δ [ppm] = 169.5 (COOCH<sub>3</sub>), 163.8 (C5), 114.0 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 76.9 (C8), 76.1 (C7), 61.9 (C3), 60.5 (C8a), 60.1 (C6), 53.1 (COOCH<sub>3</sub>), 36.2 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32.4 (C2), 31.7 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.7 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.2 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.3 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.6 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.1 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 519.2612, gef.: 519.2616.

**8a(S)H-(6R)-(9-Fluorenylmethoxycarbonylamino)-(7S,8S)-O-(2(S)-decyliden)-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäure (82)**



C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S [608,74]

Nach der *allgemeinen Vorschrift 4* wurde zunächst der Methylester von **79** (60,0 mg, 0,141 mmol, 1,0 Äq.) durch Verwendung von Me<sub>3</sub>SnOH (0,114 mg, 0,633 mmol, 4,5 Äq.) verseift. Nachfolgend wurde die Azidgruppe nach der *allgemeinen Vorschrift 3* hydriert. Der resultierende Rückstand wurde in 7,5 mL 1,4-Dioxan/H<sub>2</sub>O 4:1 aufgenommen und die Suspension auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Fmoc-OSu (61,7 mg, 0,183 mmol, 1,3 Äq.) sowie DIPEA (95,9 µL, 0,564 mmol, 4,0 Äq.) bei 0 °C hinzugefügt und über Nacht gerührt. Dabei erreichte die Reaktionsmischung Raumtemperatur. Im Anschluss wurde der Ansatz mit 20 mL EtOAc verdünnt und einmal mit 7 mL 0,2 N HCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 10 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand abschließend flashchromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) gereinigt. Die Verbindung **82** konnte als weißer Feststoff erhalten werden (58,3 mg, 0,096 mmol, 68% über 3 Stufen).

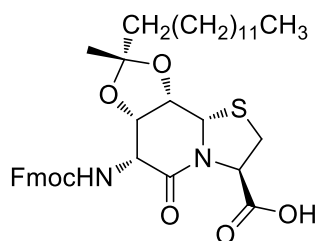
**DC:**  $R_f = 0.44$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  5:1)

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  [ppm] = 7.76 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, Fmoc- $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.65-7.61 (m, 2H, Fmoc- $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.40 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, Fmoc- $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.34-7.29 (m, 2H, Fmoc- $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5.91 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Fmoc-NH), 5.29 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H, H3), 4.87 (d,  $^3J = 1.5$  Hz, 1H, H8a), 4.84 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H, H7), 4.56 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H, H8), 4.53 (dd,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz, 1H, H6), 4.48-4.34 (m, 2H, Fmoc- $\text{CH}_2$ ), 4.25 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Fmoc-CH), 3.40 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{H2}^{\text{t}}$ ), 3.32 (d,  $^2J = 11.1$  Hz, 1H,  $\text{H2}^{\text{h}}$ ), 1.69-1.54 (m, 2H,  $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.30-1.15 (m, 12H,  $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ), 0.89 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  [ppm] = 171.9 (COOH), 166.0 (C5), 156.5 (Fmoc-C=O), 143.9 (Fmoc- $\text{C}_{\text{arom.,q}}$ ), 143.8 (Fmoc- $\text{C}_{\text{arom.,q}}$ ), 141.4 (Fmoc- $\text{C}_{\text{arom.,q}}$ ), 127.9 (Fmoc- $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 127.3 (Fmoc- $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 127.2 (Fmoc- $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 125.4 (Fmoc- $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 125.3 (Fmoc- $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 120.1 (Fmoc- $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 111.5 ( $\text{CCH}_3$ ), 76.8 (C8), 74.1 (C7), 67.8 (Fmoc- $\text{CH}_2$ ), 62.1 (C3), 60.7 (C8a), 54.0 (C6), 47.2 (Fmoc-CH), 39.0 ( $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ), 32.2 (C2), 32.0 ( $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ), 29.4 ( $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CCH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für.  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 631.2448, gef.: 631.2464.

**8a(S)H-(6R)-(9-Fluorenylmethoxycarbonylamino)-(7S,8S)-O-(2(S)-pentadecyliden)-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäure (83)**



$\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  [678,88]

Zunächst wurde der Methylester von **80** (240 mg, 0,483 mmol, 1,0 Äq.) durch die *allgemeine Vorschrift 4* mittels  $\text{Me}_3\text{SnOH}$  (306 mg, 1,69 mmol, 3,5 Äq.) verseift.

Danach wurde die Azidgruppe nach der *allgemeinen Vorschrift 3* hydriert. Der erhaltene Rückstand wurde im Anschluss in 10 mL 1,4-Dioxan/H<sub>2</sub>O 4:1 aufgenommen. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und mit Fmoc-OSu (212 mg, 0,628 mmol, 1,3 Äq.) und DIPEA (0.329 mL, 1,93 mmol, 4,0 Äq.) versetzt. Es wurde über Nacht gerührt, wobei die Reaktionsmischung Raumtemperatur erreichte. Im Anschluss wurde mit 30 mL EtOAc und 5 mL H<sub>2</sub>O verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit 1 N HCl-Lösung auf pH = 2 eingestellt. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 15 mL EtOAc wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Aufreinigung mittels Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) konnte Verbindung **83** als beiger Feststoff erhalten werden (125 mg, 0,184 mmol, 38% über 3 Stufen).

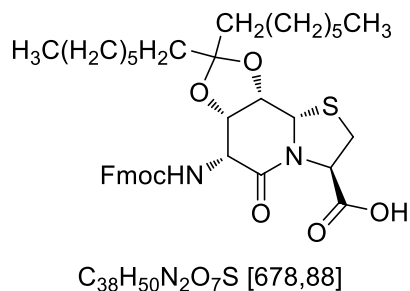
**DC:**  $R_f = 0.54$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  [ppm] = 7.76 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, Fmoc-H<sub>arom.</sub>), 7.66-7.60 (m, 2H, Fmoc-H<sub>arom.</sub>), 7.40 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H, Fmoc-H<sub>arom.</sub>), 7.31 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, Fmoc-H<sub>arom.</sub>), 5.91 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, Fmoc-NH), 5.28 (d,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H, H3), 4.88 (s, 1H, H8a), 4.83 (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz, 1H, H7), 4.63-4.48 (m, 2H, H6, H8), 4.47-4.31 (m, 2H, Fmoc-CH<sub>2</sub>), 4.24 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Fmoc-CH), 3.41-3.27 (m, 2H, H2), 1.69-1.54 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.31-1.17 (m, 22H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  [ppm] = 172.1 (COOH), 166.0 (C5), 156.5 (Fmoc-C=O), 144.0 (Fmoc-C<sub>arom.,q</sub>), 143.8 (Fmoc-C<sub>arom.,q</sub>), 141.4 (Fmoc-C<sub>arom.,q</sub>), 127.9 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 127.3 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 127.2 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 125.4 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 125.3 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 120.1 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 111.5 (CCH<sub>3</sub>), 76.7 (C8), 74.1 (C7), 67.8 (Fmoc-CH<sub>2</sub>), 62.2 (C3), 60.7 (C8a), 54.0 (C6), 47.2 (Fmoc-CH), 39.0 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 32.3 (C2), 32.1 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 29.9 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 29.8 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 29.7 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 29.5 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 23.3 (CCH<sub>3</sub>), 22.8 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 22.7 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 14.3 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für. C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 701.3231, gef.: 701.3237.

**8a(S)H-(6R)-(9-Fluorenylmethoxycarbonylamino)-(7S,8S)-O-(8-pentadecyliden)-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäure (84)**



Nach der *allgemeinen Vorschrift 4* wurde zuerst der Methylester von **81** (71,6 mg, 0,144 mmol, 1,0 Äq.) durch Verwendung von  $Me_3SnOH$  (117 mg, 0,649 mmol, 4,5 Äq.) verseift. Im Anschluss wurde die Azidgruppe nach der *allgemeinen Vorschrift 3* hydriert. Nachfolgend wurde der erhaltene Rückstand in 7,5 mL 1,4-Dioxan/ $H_2O$  4:1 aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden Fmoc-OSu (63,1 mg, 0,187 mmol, 1,3 Äq.) und DIPEA (98,0  $\mu$ L, 0,576 mmol, 4,0 Äq.) hinzugefügt. Der Ansatz wurde über Nacht gerührt, wobei die Reaktionsmischung Raumtemperatur erreichte. Danach wurde mit 20 mL EtOAc verdünnt und einmal mit 7 mL 0,2 N HCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde noch fünfmal mit jeweils 10 mL EtOAc extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach flashchromatographischer Aufreinigung ( $CH_2Cl_2/MeOH$  10:1) konnte das Derivat **84** als weißer Feststoff erhalten werden (71,4 mg, 0,105 mmol, 73% über 3 Stufen).

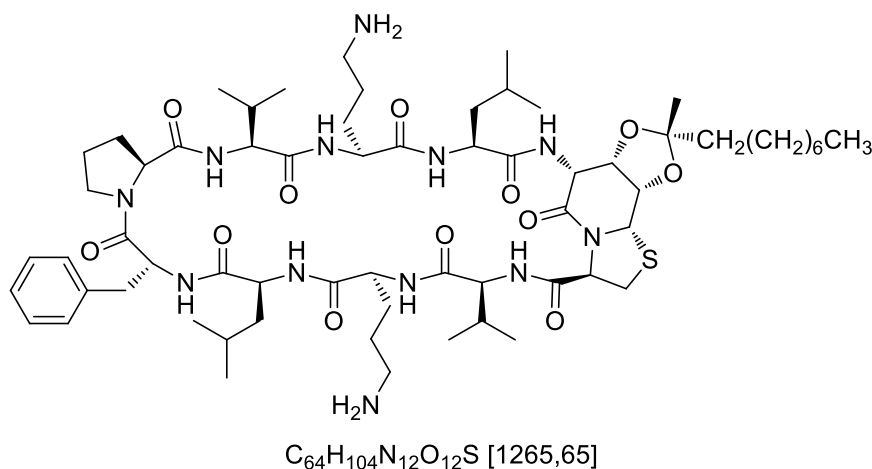
**DC:**  $R_f = 0.50$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  5:1)

**$^1H$ -NMR:** 500 MHz, 300 K,  $CDCl_3$ :  $\delta$  [ppm] = 7.76 (d, 7.5 Hz, 2H, Fmoc- $H_{arom.}$ ), 7.67-7.61 (m, 2H, Fmoc- $H_{arom.}$ ), 7.40 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H, Fmoc- $H_{arom.}$ ), 7.32 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H, Fmoc- $H_{arom.}$ ), 5.91 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, Fmoc-NH), 5.28 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H, H3), 4.86 (s, 1H, H8a), 4.80 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz, 1H, H7), 4.58-4.49 (m, 2H, H6, H8), 4.47-4.33 (m, 2H, Fmoc- $CH_2$ ), 4.25 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Fmoc-CH), 3.39 (dd,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H,  $H2^t$ ), 3.31 (d,  $^2J = 11.1$  Hz, 1H,  $H2^h$ ), 1.66-1.49 (m, 4H,  $C(CH_2(CH_2)_5CH_3)_2$ ), 1.40-1.13 (m, 20H,  $C(CH_2(CH_2)_5CH_3)_2$ ), 0.89 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H,  $CCH_2(CH_2)_5CH_3$ ), 0.87 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H,  $CCH_2(CH_2)_5CH_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 125 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  [ppm] = 172.0 (COOH), 166.1 (C5), 156.5 (Fmoc-C=O), 144.0 (Fmoc-C<sub>arom.,q</sub>), 143.8 (Fmoc-C<sub>arom.,q</sub>), 141.4 (Fmoc-C<sub>arom.,q</sub>), 127.9 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 127.3 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 127.2 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 125.4 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 125.3 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 120.1 (Fmoc-C<sub>arom.</sub>), 113.7 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 77.1 (C8), 74.4 (C7), 67.8 (Fmoc-CH<sub>2</sub>), 62.1 (C3), 60.8 (C8a), 54.2 (C6), 47.1 (Fmoc-CH), 36.3 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>), 36.0 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>), 32.2 (C2), 32.0 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.9 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.9 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.8 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.4 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.3 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.5 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.1 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.8 (C(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.3 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>), 14.2 (CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 701.3231, gef.: 701.3243.

**Zyklo-[hot[(7S,8S)-O-(2(S)-decylden)]=Tap-Val-Orn-Leu-D-Phe-Pro-Val-Orn-Leu] (85)**

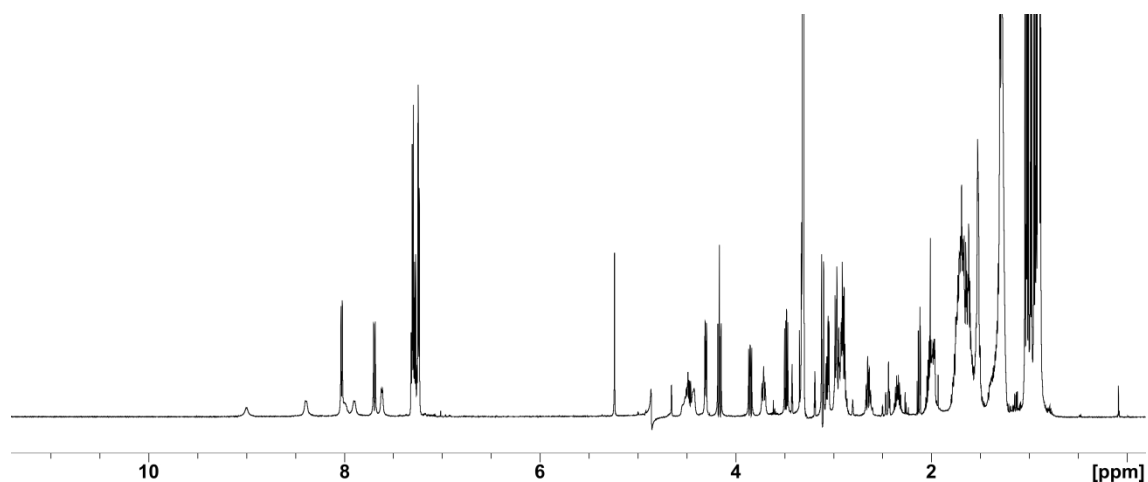


Nach der Synthese des linearen Vorläufers mit 3,0 Äq. **82** mittels automatisierter Festphasenpeptidsynthese wurde dieser durch dreimalige Behandlung mit 1% TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  für je 15 min unter Erhaltung der Boc-Schutzgruppen vom Harz abgespalten und mit Toluol verdünnt. Die Lösung wurde anschließend auf 20% ihres ursprünglichen Volumens eingengt und dann erneut mit Toluol verdünnt. Das Lösungsmittel wurde erneut am Rotationsverdampfer auf etwa 20% des Volumens eingengt. Diese Prozedur wurde noch zwei weitere Male wiederholt, ehe das Lösungsmittel komplett entfernt wurde. Das erhaltene lineare Rohpeptid wurde

nach der *allgemeinen Vorschrift 7* zyklisiert und anschließend wurden die Ornithine nach der *allgemeinen Vorschrift 8* entschützt. Eine abschließende Aufreinigung mittels semi-präparativer RP-HPLC lieferte das Peptid **85** als weißes Pulver.

**HPLC:**  $t_R = 6,01$  min (Gradient: 40  $\rightarrow$  90% B in 8 min)

**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz, 300 K,  $\text{MeOH-}d_3$ :



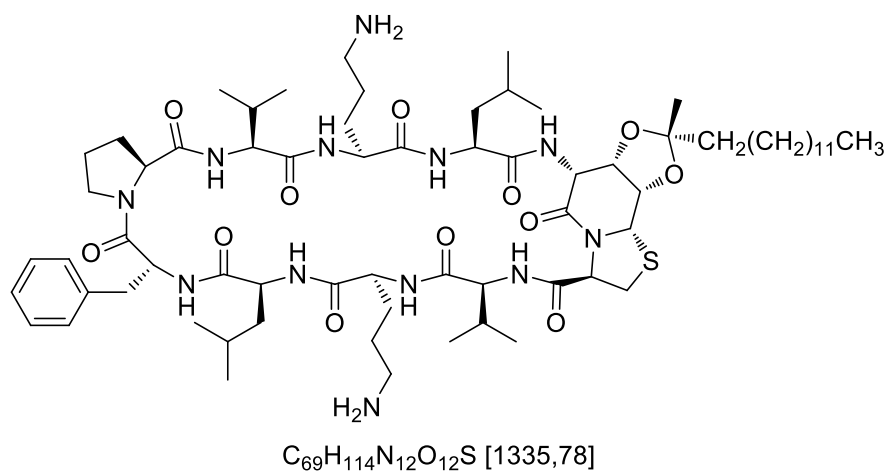


**Tabelle 31:**  $^1\text{H}$ -Chemische Verschiebung ( $\delta$  ( $^1\text{H}$ )/ppm) von **85**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K,  $\text{MeOH-}d_3$ ). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett. \* = nicht zu identifizieren.

Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
hot <sup>p</sup> 1	*	H6: 5.00	H7: 4.66	H8: 4.66 H8a: 5.24 (s) CCH <sub>3</sub> : 1.30 (s) CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> : 1.56 CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> : 1.28 CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> : 0.89
Tap2	---	H3: 4.92	H2: 3.49 (dd, 11.8, 7.7); 3.11 (d, 12.1)	---
Val3	7.69 (d, 10.0)	4.17 (t, 10.1)	2.03	H $\gamma$ : 0.91
Orn4	8.39	4.53	1.71; 1.59	H $\gamma$ : 1.55; 1.39 H $\delta$ : 2.90 NH <sub>2</sub> : *
Leu5	7.62 (d, 7.4)	4.50	1.53	H $\gamma$ : 1.53 H $\delta$ : 0.91
phe6	9.00 (bs)	4.48	3.06 (dd, 12.8, 5.7); 2.97	H <sub>arom.</sub> : 7.30; 7.28; 7.24
Pro7	---	4.31 (dd, 8.1, 2.4)	1.99; 1.77	H $\gamma$ : 1.66 H $\delta$ : 3.72; 2.65
Val8	8.03 (d, 8.0)	3.85 (dd, 10.8, 8.0)	2.35	H $\gamma$ : 1.04 (d, 6.9); 1.02 (d, 6.8)
Orn9	8.00	4.43	2.00; 1.70	H $\gamma$ : 1.64 H $\delta$ : 2.97; 2.92 NH <sub>2</sub> : *
Leu10	7.90	4.67	1.67	H $\gamma$ : 1.62 H $\delta$ : 0.98 (d, 6.5); 0.95 (d, 6.6)

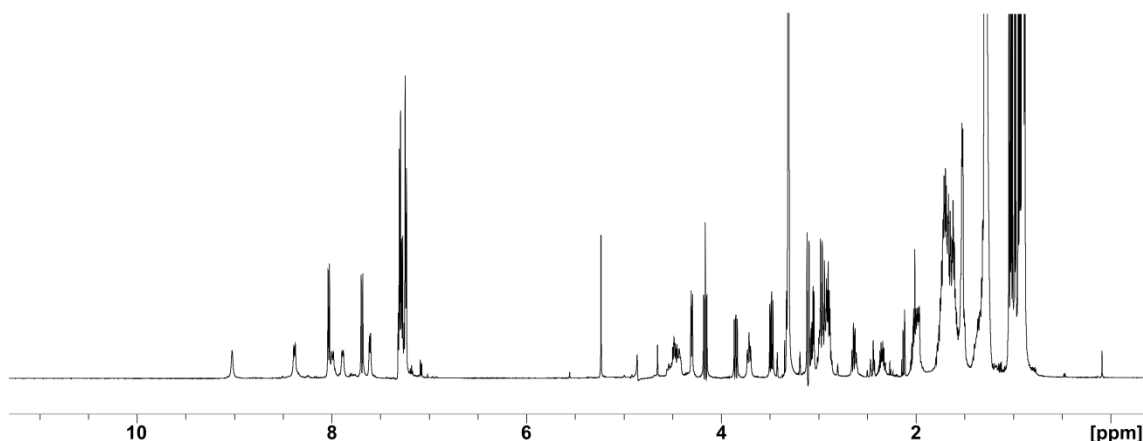
**HRMS (ESI(+)):** ber. für  $\text{C}_{64}\text{H}_{106}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{S}$   $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/2$ : 633.3881, gef.: 633.3883.

**Zyklo-[hot[(7*S*,8*S*)-*O*-(2(*S*)-pentadecyliden)]=Tap-Val-Orn-Leu-D-Phe-Pro-Val-Orn-Leu] (86)**



Der lineare Vorläufer wurde durch Verwendung von 3,0 Äq. **83** mittels automatisierter Festphasenpeptidsynthese mit einer Ansatzgröße von 0,100 mmol synthetisiert. Anschließend wurde das Rohpeptid durch dreimalige Behandlung mit 1% TFA in DCM für je 15 min unter Erhaltung der Boc-Schutzgruppen vom Harz abgespalten und mit Toluol verdünnt. Danach wurde die Lösung auf 20% des ursprünglichen Volumens eingengt und anschließend wieder mit Toluol verdünnt. Das Lösungsmittel wurde erneut am Rotationsverdampfer auf etwa 20% des Volumens eingengt. Diese Prozedur wurde noch zwei weitere Male wiederholt, ehe das Lösungsmittel unter vermindertem Druck komplett entfernt wurde. Mittels der *allgemeinen Vorschrift 7* wurde das Peptid zyklisiert. Abschließend wurden nach der *allgemeinen Vorschrift 8* die Boc-Schutzgruppen der Ornithine entfernt. Durch Aufreinigung mittels semi-präparativer RP-HPLC konnte das zyklische Peptid **86** als weißes Pulver erhalten werden.

**HPLC:**  $t_R$  = 5,32 min (Gradient: 60 → 90% B in 8 min)

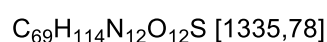
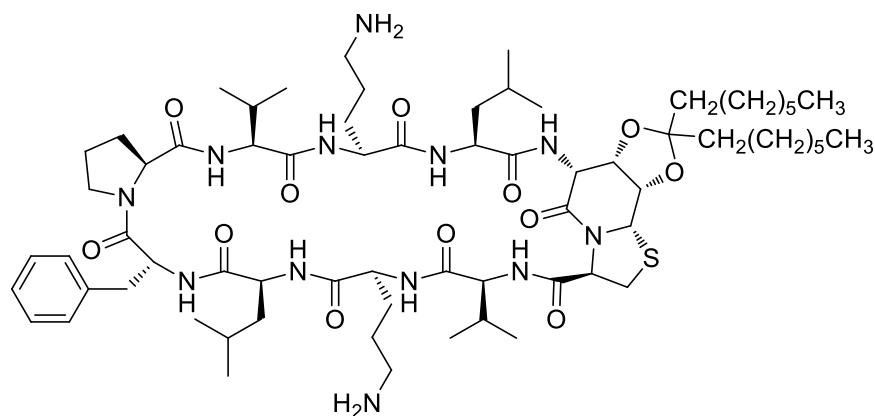
<sup>1</sup>H-NMR: 600 MHz, 300 K, MeOH-*d*<sub>3</sub>:

**Tabelle 32:** <sup>1</sup>H-Chemische Verschiebung ( $\delta$  (<sup>1</sup>H)/ppm) von **86**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K, MeOH-*d*<sub>3</sub>). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett. \* = nicht zu identifizieren.

Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
hot <sup>P</sup> 1	8.37 ( <i>bs</i> )	H6: 4.99	H7: 4.65	H8: 4.65 H8a: 5.23 ( <i>s</i> ) CCH <sub>3</sub> : 1.30 ( <i>s</i> ) CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub> : 1.53 CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub> : 1.28 CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub> : 0.89
Tap2	---	H3: 4.92	H2: 3.49 ( <i>dd</i> , 11.9, 7.7); 3.11 ( <i>d</i> , 12.0)	---
Val3	7.69 ( <i>d</i> , 10.0)	4.16 ( <i>t</i> , 10.2)	2.02	H $\gamma$ : 0.90
Orn4	8.38 ( <i>d</i> , 8.9)	4.54	1.71; 1.58	H $\gamma$ : 1.54; 1.38 H $\delta$ : 2.90 NH <sub>2</sub> : *
Leu5	7.61 ( <i>d</i> , 7.4)	4.49	1.52	H $\gamma$ : 1.52 H $\delta$ : 0.91
D-Phe6	9.02 ( <i>bs</i> )	4.46	3.06 ( <i>dd</i> , 12.8, 5.7); 2.97	H <sub>arom.</sub> : 7.30; 7.26; 7.24
Pro7	---	4.30 ( <i>dd</i> , 8.2, 2.5)	1.98; 1.76	H $\gamma$ : 1.63 H $\delta$ : 3.71; 2.63
Val8	8.03 ( <i>d</i> , 8.0)	3.85 ( <i>dd</i> , 10.9, 8.1)	2.35	H $\gamma$ : 1.04 ( <i>d</i> , 6.9); 1.01 ( <i>d</i> , 6.8)
Orn9	7.99 ( <i>d</i> , 9.6)	4.43	2.00; 1.70	H $\gamma$ : 1.70; 1.65 H $\delta$ : 2.97; 2.91 NH <sub>2</sub> : *
Leu10	7.89 ( <i>d</i> , 8.1)	4.68	1.66	H $\gamma$ : 1.62 H $\delta$ : 0.98 ( <i>d</i> , 6.5); 0.94 ( <i>d</i> , 6.6)

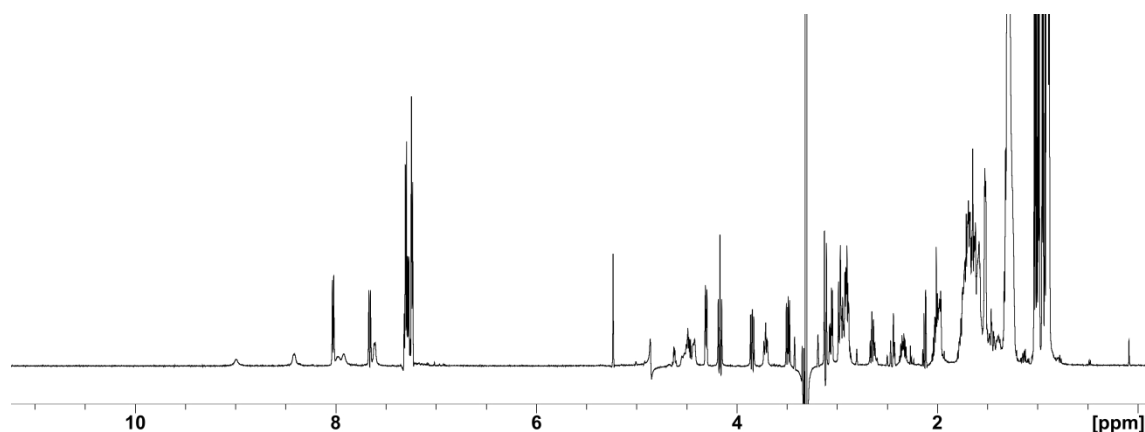
**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>69</sub>H<sub>115</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1335.8473, gef.: 1335.8524.

**Zyklo-[hot[(7*S*,8*S*)-*O*-(8-pentadecyliden)]=Tap-Val-Orn-Leu-D-Phe-Pro-Val-Orn-Leu] (87)**



Der lineare Vorläufer wurde mittels automatisierter Festphasenpeptidsynthese durch Verwendung von 3,0 Äq. des Derivats **84** dargestellt. Danach wurde das lineare Rohpeptid durch dreimalige Behandlung mit 1% TFA in  $CH_2Cl_2$  für jeweils 15 min vom Harz abgespalten und mit Toluol verdünnt. Die Lösung wurde auf 20% ihres Volumens eingeeengt und dann wieder mit Toluol verdünnt. Das Lösungsmittel wurde erneut auf 20% des ursprünglichen Volumens eingeeengt. Diese Prozedur wurde für zwei weitere Male wiederholt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck komplett entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in DMF gelöst und das Peptid wurde nach der *allgemeinen Vorschrift 7* zyklisiert. Anschließend wurden die Boc-Schutzgruppen der Ornithine nach der *allgemeinen Vorschrift 8* entfernt. Durch eine abschließende Aufreinigung mittels semi-präparativer RP-HPLC konnte das zyklische Peptid **87** als weißes Pulver erhalten werden.

**HPLC:**  $t_R = 4,99$  min (Gradient: 60 → 90% B in 8 min)

<sup>1</sup>H-NMR: 600 MHz, 300 K, MeOH-*d*<sub>3</sub>:

**Tabelle 33:** <sup>1</sup>H-Chemische Verschiebung ( $\delta$  (<sup>1</sup>H)/ppm) von **87**. Die Zuordnung erfolgte durch TOCSY- und HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K, MeOH-*d*<sub>3</sub>). In Klammern sind die Multiplizität und Kopplungskonstanten (J/Hz) gegeben, wenn keine genauere Angabe gemacht wurde, handelt es sich um ein Multiplett. \* = nicht zu identifizieren.

Aminosäure	NH	H $\alpha$	H $\beta$	weitere
hot <sup>P</sup> 1	*	H6: 5.01	H7: 4.62	H8: 4.62 H8a: 5.23 (s) (CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> : 1.59 (CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> : 1.29 (CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> : 0.89
Tap2	---	4.92	3.49 (dd, 11.9, 7.7); 3.12 (d, 12.2)	---
Val3	7.66 (d, 10.1)	4.17 (t, 10.2)	2.02	H $\gamma$ : 0.90
Orn4	8.41 (bs)	4.54	1.72; 1.58	H $\gamma$ : 1.57; 1.40 H $\delta$ : 2.91 NH <sub>2</sub> : *
Leu5	7.61 (bs)	4.49	1.53	H $\gamma$ : 1.53 H $\delta$ : 0.90
phe6	9.00 (bs)	4.48	3.06 (dd, 12.8, 5.7); 2.98	H <sub>arom.</sub> : 7.30; 7.28; 7.24
Pro7	---	4.31 (dd, 8.7, 2.6)	1.98; 1.76	H $\gamma$ : 1.64 H $\delta$ : 3.72; 2.65
Val8	8.03 (d, 8.1)	3.85 (dd, 10.8, 8.3)	2.34	H $\gamma$ : 1.03 (d, 7.2); 1.01 (d, 7.1)
Orn9	7.98 (bs)	4.43	1.99; 1.70	H $\gamma$ : 1.65 H $\delta$ : 2.96; 2.92 NH <sub>2</sub> : *
Leu10	7.92 (bs)	4.67	1.65	H $\gamma$ : 1.65 H $\delta$ : 0.99 (d, 6.3); 0.95 (d, 6.2)

**HRMS (ESI(+)):** ber. für C<sub>69</sub>H<sub>115</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1335.8473, gef.: 1335.8465.

## Literaturverzeichnis

- [1] T. P. J. Knowles, M. Vendruscolo, C. M. Dobson, *Nat. Rev. Mol. Cell Bio.* **2014**, *15*, 384.
- [2] F. Chiti, C. M. Dobson, *Annu. Rev. Biochem* **2006**, *75*, 333.
- [3] P. Brundin, R. Melki, R. Kopito, *Nat. Rev. Mol. Cell Bio.* **2010**, *11*, 301.
- [4] V. N. Uversky, *FEBS J.* **2010**, *277*, 2940.
- [5] I. Benilova, E. Karran, B. de Strooper, *Nat. Neurosci.* **2012**, *15*, 349.
- [6] G. Invernizzi, E. Papaleo, R. Sabate, S. Ventura, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2012**, *44*, 1541.
- [7] S. K. Maji, L. Wang, J. Greenwald, R. Riek, *FEBS Lett.* **2009**, *583*, 2610.
- [8] B. H. Toyama, J. S. Weissman, *Annu. Rev. Biochem* **2011**, *80*, 557.
- [9] J. Greenwald, R. Riek, *Structure* **2010**, *18*, 1244.
- [10] M. R. Sawaya, S. Sambashivan, R. Nelson, M. I. Ivanova, S. A. Sievers, M. I. Apostol, M. J. Thompson, M. Balbirnie, J. J. W. Wiltzius, H. T. McFarlane, A. O. Madsen, C. Riek, D. Eisenberg, *Nature* **2007**, *447*, 453.
- [11] D. Eisenberg, M. Jucker, *Cell* **2012**, *148*, 1188.
- [12] Alzheimer's Association, *Alzheimer's & Dementia* **2015**, *11*, 332.
- [13] E. Karran, M. Mercken, B. de Strooper, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 698.
- [14] C. Reitz, R. Mayeux, *Biochem. Pharmacol.* **2014**, *88*, 640.
- [15] C. Haass, D. J. Selkoe, *Nat. Rev. Mol. Cell Bio.* **2007**, *8*, 101.
- [16] J. E. Morley, S. A. Farr, *Biochem. Pharmacol.* **2014**, *88*, 479.
- [17] A. Rauk, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2698.
- [18] G. Thinakaran, E. H. Koo, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 29615.
- [19] W. Yong, A. Lomakin, M. D. Kirkitadze, D. B. Teplow, S.-H. Chen, G. B. Benedek, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 150.
- [20] R. Roychaudhuri, M. Yang, M. M. Hoshi, D. B. Teplow, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 4749.
- [21] A. Demuro, E. Mina, R. Kaye, S. C. Milton, I. Parker, C. G. Glabe, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 17294.
- [22] A. Deshpande, E. Mina, C. Glabe, J. Busciglio, *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 6011.
- [23] A. Rauk, *Dalton Trans* **2008**.
- [24] J. X. Chen, S. S. Yan, *J. Alzheimers Dis.* **2010**, *20 Suppl 2*, S569-78.
- [25] N. G. N. MILTON, *Biochem. J.* **1999**, *344*, 293.
- [26] V. H. Finder, R. Glockshuber, *Neurodegener Dis* **2007**, *4*, 13.
- [27] M. Fändrich, *J. Mol. Biol.* **2012**, *421*, 427.
- [28] A. M. Roeder, *Dissertation, Philipps-Universität Marburg* **2012**.
- [29] A. M. Roeder, Y. Roettger, A. Stundel, R. Dodel, A. Geyer, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 27638.
- [30] Y. Du, X. Wei, R. Dodel, N. Sommer, H. Hampel, F. Gao, Z. Ma, L. Zhao, W. H. Oertel, M. Farlow, *Brain* **2003**, *126*, 1935.

- [31] R. Dodel, K. Balakrishnan, K. Keyvani, O. Deuster, F. Neff, L.-C. Andrei-Selmer, S. Roskam, C. Stuer, Y. Al-Abed, C. Noelker, M. Balzer-Geldsetzer, W. Oertel, Y. Du, M. Bacher, *J. Neurosci.* **2011**, *31*, 5847.
- [32] M. Imran, S. Mahmood, *Viol. J.* **2011**, *8*, 559.
- [33] L. Westergard, H. M. Christensen, D. A. Harris, *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, *1772*, 629.
- [34] S. Lehmann, D. A. Harris, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 21479.
- [35] E. Biasini, J. A. Turnbaugh, U. Unterberger, D. A. Harris, *Trends Neurosci* **2012**, *35*, 92.
- [36] R. Riek, S. Hornemann, G. Wider, R. Glockshuber, K. Wüthrich, *FEBS Lett.* **1997**, *413*, 282.
- [37] K. J. Knaus, M. Morillas, W. Swietnicki, M. Malone, W. K. Surewicz, V. C. Yee, *Nat Struct Biol* **2001**, *8*, 770.
- [38] P. K. Baral, M. Swayampakula, A. Aguzzi, M. N. G. James, *J. Struct. Biol.* **2015**, *192*, 37.
- [39] P. K. Baral, B. Wieland, M. Swayampakula, M. Polymenidou, M. H. Rahman, N. N. V. Kav, A. Aguzzi, M. N. G. James, *Acta Cryst. D* **2012**, *68*, 1501.
- [40] A. Aguzzi, C. Zhu, *PLoS Pathog.* **2012**, *8*, e1002651.
- [41] C. Weissmann, *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, *2*, 861.
- [42] T. Eichner, S. E. Radford, *Mol. Cell* **2011**, *43*, 8.
- [43] M. F. Tuite, T. R. Serio, *Nat. Rev. Mol. Cell Bio.* **2010**, *11*, 823.
- [44] J. R. Silveira, G. J. Raymond, A. G. Hughson, R. E. Race, V. L. Sim, S. F. Hayes, B. Caughey, *Nature* **2005**, *437*, 257.
- [45] A. Aguzzi, J. Falsig, *Nat. Neurosci.* **2012**, *15*, 936.
- [46] G. G. Kovacs, H. Budka, *Am. J. Pathol.* **2008**, *172*, 555.
- [47] H. Büeler, A. Aguzzi, A. Sailer, R.-A. Greiner, P. Autenried, M. Aguet, C. Weissmann, *Cell* **1993**, *73*, 1339.
- [48] G. Mallucci, A. Dickinson, J. Linehan, P.-C. Kohn, S. Brandner, J. Collinge, *Science* **2003**, *302*, 871.
- [49] D. A. Harris, H. L. True, *Neuron* **2006**, *50*, 353.
- [50] B. Chesebro, M. Trifilo, R. Race, K. Meade-White, C. Teng, R. LaCasse, L. Raymond, C. Favara, G. Baron, S. Priola, B. Caughey, E. Masliah, M. Oldstone, *Science* **2005**, *308*, 1435.
- [51] G. Forloni, N. Angeretti, R. Chiesa, E. Monzani, M. Salmona, O. Bugiani, F. Tagliavini, *Nature* **1993**, *362*, 543.
- [52] G. Forloni, R. Del Bo, N. Angeretti, R. Chiesa, S. Smioldo, R. Doni, E. Ghibaudi, M. Salmona, M. Porro, L. Verga, G. Giaccone, O. Bugiani, F. Tagliavini, *Eur. J. Neurosci.* **1994**, *6*, 1415.
- [53] F. Tagliavini, G. Forloni, P. D'Ursi, O. Bugiani, M. Salmona, in *Prion Proteins*, Vol. 57, Elsevier **2001**, p. 171.
- [54] D. R. Brown, *Biochem. J.* **2000**, *346*, 785.
- [55] Yvonne Röttger, *Dissertation, Philipps-Universität Marburg* **2013**.

- [56] X. Wei, Y. Roettger, B. Tan, Y. He, R. Dodel, H. Hampel, G. Wei, J. Haney, H. Gu, B. H. Johnstone, J. Liu, M. R. Farlow, Y. Du, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 12858.
- [57] N. J. Greenfield, *Nat Protoc* **2006**, *1*, 2876.
- [58] N. J. Greenfield, *Nat Protoc* **2006**, *1*, 2527.
- [59] M. Kainosho, T. Torizawa, Y. Iwashita, T. Terauchi, A. Mei Ono, P. Guntert, *Nature* **2006**, *440*, 52.
- [60] H. Günther, *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*, Wiley-VCH **2013**.
- [61] K. Wüthrich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 3340.
- [62] M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.
- [63] A. C. Wang, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2483.
- [64] J. Cavanagh, *Protein NMR spectroscopy: Principles and practice*, Academic Press, Amsterdam, Boston **2007**.
- [65] L. J. Smith, K. A. Bolin, H. Schwalbe, M. W. MacArthur, J. M. Thornton, C. M. Dobson, *J. Mol. Biol.* **1996**, *255*, 494.
- [66] H. Kessler, C. Griesinger, K. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6927.
- [67] M. Ohnishi, D. W. Urry, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1969**, *36*, 194.
- [68] T. Cierpicki, J. Otlewski, *J. Biomol. NMR* **2001**, *21*, 249.
- [69] H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512.
- [70] N. H. Andersen, J. W. Neidigh, S. M. Harris, G. M. Lee, Z. Liu, H. Tong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8547.
- [71] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**.
- [72] J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662.
- [73] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
- [74] A. Suzuki, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 894.
- [75] T. Graening, *Nachr. Chem.* **2009**, *57*, 34.
- [76] T.-S. Mei, E. W. Werner, A. J. Burckle, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6830.
- [77] L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.
- [78] Y. Yu, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3554.
- [79] J. M. Villalobos, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734.
- [80] J. C. Antilla, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2077.
- [81] P. Y. Lam, G. Vincent, C. G. Clark, S. Deudon, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3415.
- [82] P. Y. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, K. M. Averill, D. M. T. Chan, A. Combs, *Synlett* **2000**, *2000*, 674.
- [83] D. M. Chan, K. L. Monaco, R. Li, D. Bonne, C. G. Clark, P. Y. Lam, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3863.
- [84] N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445.



- [85] N. R. Candeias, F. Montalbano, Cal, Pedro M S D, P. M. P. Gois, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169.
- [86] S. Eagon, J. Kim, K. Yan, D. Haddenham, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9025.
- [87] E. K. W. Tam, Rita, L. Y. Liu, A. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1100.
- [88] H. G. Kuivila, A. H. Keough, E. J. Soboczenski, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 780.
- [89] M. I. Wolfrom, J. Solms, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 815.
- [90] J. P. Lorand, J. O. Edwards, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 769.
- [91] T. D. James, Sandanayake, K. R. A. Samankumara, S. Shinkai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1910.
- [92] K. Lacina, P. Skladal, T. D. James, *Chem Cent J* **2014**, *8*, 60.
- [93] X. Wu, Z. Li, X.-X. Chen, J. S. Fossey, T. D. James, Y.-B. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8032.
- [94] X. Sun, T. D. James, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8001.
- [95] R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D. James, J. S. Fossey, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1106.
- [96] S. D. Bull, M. G. Davidson, van den Elsen, Jean M. H., J. S. Fossey, Jenkins, A. Toby A., Y.-B. Jiang, Y. Kubo, F. Marken, K. Sakurai, J. Zhao, T. D. James, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 312.
- [97] W. Ni, H. Fang, G. Springsteen, B. Wang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1999.
- [98] Z. Wang, D. Zhang, D. Zhu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5729.
- [99] Y.-J. Huang, W.-J. Ouyang, X. Wu, Z. Li, J. S. Fossey, T. D. James, Y.-B. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1700.
- [100] X. Gao, Y. Zhang, B. Wang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4615.
- [101] D. K. Scrafton, J. E. Taylor, M. F. Mahon, J. S. Fossey, T. D. James, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2871.
- [102] J. F. Teichert, D. Mazunin, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11314.
- [103] K. Mulla, P. Dongare, N. Zhou, G. Chen, D. W. Thompson, Y. Zhao, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1332.
- [104] Y. Egawa, R. Gotoh, T. Seki, J.-i. Anzai, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* **2009**, *29*, 115.
- [105] W. L. A. Brooks, B. S. Sumerlin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 1375.
- [106] J. N. Cambre, D. Roy, B. S. Sumerlin, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2012**, *50*, 3373.
- [107] W. Wu, T. Zhou, A. Berliner, P. Banerjee, S. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 6554.
- [108] A. Stephenson-Brown, H.-C. Wang, P. Iqbal, J. A. Preece, Y. Long, J. S. Fossey, T. D. James, P. M. Mendes, *The Analyst* **2013**, *138*, 7140.
- [109] K. V. Kong, Z. Lam, W. K. O. Lau, W. K. Leong, M. Olivo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18028.
- [110] X. Sun, B. Zhu, D.-K. Ji, Q. Chen, X.-P. He, G.-R. Chen, T. D. James, *ACS Appl Mater Interfaces* **2014**, *6*, 10078.
- [111] L. Liang, Z. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2255.

- [112] K. E. Secor, T. E. Glass, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3727.
- [113] Y.-J. Huang, Y.-B. Jiang, J. S. Fossey, T. D. James, F. Marken, *J. Mater. Chem.* **2010**, 20, 8305.
- [114] A. E. Hargrove, R. N. Reyes, I. Riddington, E. V. Anslyn, J. L. Sessler, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4804.
- [115] W. Zhang, D. I. Bryson, J. B. Crumpton, J. Wynn, W. L. Santos, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2436.
- [116] J. E. Wynn, W. L. Santos, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 5848.
- [117] L. Iannazzo, E. Benedetti, M. Catala, M. Etheve-Quelquejeu, C. Tisne, L. Micouin, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8817.
- [118] J. Ye, Y. Chen, Z. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, 53, 10386.
- [119] S. Deshayes, H. Cabral, T. Ishii, Y. Miura, S. Kobayashi, T. Yamashita, A. Matsumoto, Y. Miyahara, N. Nishiyama, K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15501.
- [120] M. P. P. Morais, J. D. Mackay, S. K. Bhamra, J. G. Buchanan, T. D. James, J. S. Fossey, van den Elsen, Jean M H, *Proteomics* **2010**, 10, 48.
- [121] M. P. Pereira Morais, D. Marshall, S. E. Flower, C. J. Caunt, T. D. James, R. J. Williams, N. R. Waterfield, van den Elsen, Jean M H, *Sci Rep* **2013**, 3, 1437.
- [122] Y. Li, W. Xiao, K. Xiao, L. Berti, J. Luo, H. P. Tseng, G. Fung, K. S. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, 51, 2864.
- [123] J. Ren, Y. Zhang, J. Zhang, H. Gao, G. Liu, R. Ma, Y. An, D. Kong, L. Shi, *Biomacromolecules* **2013**, 14, 3434.
- [124] Z. Zhao, X. Yao, Z. Zhang, L. Chen, C. He, X. Chen, *Macromol Biosci* **2014**, 14, 1609.
- [125] S. J. Baker, C. Z. Ding, T. Akama, Y.-K. Zhang, V. Hernandez, Y. Xia, *Future Med Chem* **2009**, 1, 1275.
- [126] S. J. Baker, J. W. Tomsho, S. J. Benkovic, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4279.
- [127] J. Adams, M. Behnke, S. Chen, A. A. Cruickshank, L. R. Dick, L. Grenier, J. M. Klunder, Y.-T. Ma, L. Plamondon, R. L. Stein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 333.
- [128] J. M. Fevig, M. M. Abelman, D. R. Brittelli, C. A. Kettner, R. M. Knabb, P. C. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 295.
- [129] F. Morandi, E. Caselli, S. Morandi, P. J. Focia, J. Blazquez, B. K. Shoichet, F. Prati, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 685.
- [130] Y. Chen, B. Shoichet, R. Bonnet, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5423.
- [131] S. J. Coutts, T. A. Kelly, R. J. Snow, C. A. Kennedy, R. W. Barton, J. Adams, D. A. Krolikowski, D. M. Freeman, S. J. Campbell, J. F. Ksiazek, W. W. Bachovchin, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2087.
- [132] R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D. James, J. S. Fossey, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1124.
- [133] N. Christinat, R. Scopelliti, K. Severin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, 47, 1848.

- [134] K. Ono, R. Aizawa, T. Yamano, S. Ito, N. Yasuda, K. Johmoto, H. Uekusa, N. Iwasawa, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 13683.
- [135] K. Tamaki, A. Ishigami, Y. Tanaka, M. Yamanaka, K. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 13714.
- [136] N. Nishimura, K. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6079.
- [137] H. Takahagi, N. Iwasawa, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13680.
- [138] N. Iwasawa, H. Takahagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7754.
- [139] S. Ito, H. Takata, K. Ono, N. Iwasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11045.
- [140] N. Nishimura, K. Yoza, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 777.
- [141] M. A. Martínez-Aguirre, J. M. del Campo, S. Escalante-Tovar, A. K. Yatsimirsky, *RSC Adv* **2015**, 5, 30075.
- [142] Y. Kubo, R. Nishiyabu, T. D. James, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 2005.
- [143] S.-Y. Ding, W. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 548.
- [144] B. J. Smith, N. Hwang, A. D. Chavez, J. L. Novotney, W. R. Dichtel, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 7532.
- [145] D. D. Medina, J. M. Rotter, Y. Hu, M. Dogru, V. Werner, F. Auras, J. T. Markiewicz, P. Knochel, T. Bein, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1016.
- [146] D. G. Hall, *Boronic Acids*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany **2011**.
- [147] S. J. Rettig, J. Trotter, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3071.
- [148] O. C. Ho, R. Soundararajan, J. Lu, D. S. Matteson, Z. Wang, X. Chen, M. Wei, R. D. Willett, *Organometallics* **1995**, 14, 2855.
- [149] S. Da Ros, A. Linden, K. K. Baldrige, J. S. Siegel, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 626.
- [150] H. Weidmann, Jr K. Z Immerman, Howard, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 619, 28.
- [151] S. J. Rettig, J. Trotter, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 1393.
- [152] R. Csuk, J. Haas, H. Hönl, H. Weidmann, *Monatsh. Chem.* **1981**, 112, 879.
- [153] D. G. Hall, J. Taylor, M. Gravel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3064.
- [154] M. Gravel, K. A. Thompson, M. Zak, C. Bérubé, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3.
- [155] S. N. Fischer, *Dissertation, Philipps-Universität Marburg* **2014**.
- [156] M. Lauer, H. Böhnke, R. Grotstollen, M. Salehnia, G. Wulff, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 246.
- [157] L. Zhu, S. H. Shabbir, M. Gray, V. M. Lynch, S. Sorey, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1222.
- [158] M. Hutin, G. Bernardinelli, J. R. Nitschke, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4585.
- [159] Y. Perez-Fuertes, A. M. Kelly, J. S. Fossey, M. E. Powell, S. D. Bull, T. D. James, *Nat Protoc* **2008**, 3, 210.
- [160] A. M. Kelly, Y. Perez-Fuertes, J. S. Fossey, S. L. Yeste, S. D. Bull, T. D. James, *Nat Protoc* **2008**, 3, 215.
- [161] A. M. Kelly, S. D. Bull, T. D. James, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 489.

- [162] D. A. Tickell, M. F. Mahon, S. D. Bull, T. D. James, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 860.
- [163] S. R. Chaudhari, N. R. Suryaprakash, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 790.
- [164] N. Lokesh, S. L. Sachin, L. V. Narendra, K. Arun, N. Suryaprakash, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7230.
- [165] E. G. Shcherbakova, T. Minami, V. Brega, T. D. James, P. Anzenbacher, JR, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 7130.
- [166] C. Arnal-Herault, A. Pasc, M. Michau, D. Cot, E. Petit, M. Barboiu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 8409.
- [167] G. Springsteen, B. Wang, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5291.
- [168] J. Yan, G. Springsteen, S. Deeter, B. Wang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11205.
- [169] N. J. Gutierrez-Moreno, F. Medrano, A. K. Yatsimirsky, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6960.
- [170] P. R. Westmark, S. J. Gardiner, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11093.
- [171] L. I. Bosch, T. M. Fyles, T. D. James, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11175.
- [172] Y. Furikado, T. Nagahata, T. Okamoto, T. Sugaya, S. Iwatsuki, M. Inamo, H. D. Takagi, A. Odani, K. Ishihara, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13194.
- [173] E. Watanabe, C. Miyamoto, A. Tanaka, K. Iizuka, S. Iwatsuki, M. Inamo, H. D. Takagi, K. Ishihara, *Dalton Trans* **2013**, *42*, 8446.
- [174] T. Okamoto, A. Tanaka, E. Watanabe, T. Miyazaki, T. Sugaya, S. Iwatsuki, M. Inamo, H. D. Takagi, A. Odani, K. Ishihara, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014*, 2389.
- [175] M. A. Martínez-Aguirre, R. Villamil-Ramos, J. A. Guerrero-Alvarez, A. K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4674.
- [176] B. E. Collins, S. Sorey, A. E. Hargrove, S. H. Shabbir, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4055.
- [177] W. Ni, G. Kaur, G. Springsteen, B. Wang, S. Franzen, *Bioorg. Chem.* **2004**, *32*, 571.
- [178] J. D. Larkin, J. S. Fossey, T. D. James, B. R. Brooks, C. W. Bock, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 12531.
- [179] Cal, Pedro M S D, J. B. Vicente, E. Pires, A. V. Coelho, L. F. Veiros, C. Cordeiro, P. M. P. Gois, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10299.
- [180] Cal, Pedro M S D, R. F. M. Frade, V. Chudasama, C. Cordeiro, S. Caddick, P. M. P. Gois, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5261.
- [181] A. Bandyopadhyay, K. A. McCarthy, M. A. Kelly, J. Gao, *Nat Commun* **2015**, *6*, 6561.
- [182] A. Bandyopadhyay, J. Gao, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14748.
- [183] A. Bandyopadhyay, J. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2098.
- [184] Cal, Pedro M S D, R. F. M. Frade, C. Cordeiro, P. M. P. Gois, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8182.
- [185] K. Torssell, *Arkiv. Kemi.* **1957**, *10*, 507.
- [186] W. M. Cummings, C. H. Cox, H. R. Snyder, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1669.

- [187] V. V. Zhdankin, P. J. Persichini, L. Zhang, S. Fix, P. Kiprof, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6705.
- [188] M. Dowlut, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4226.
- [189] M. Berube, M. Dowlut, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6471.
- [190] J. W. Tomsho, A. Pal, D. G. Hall, S. J. Benkovic, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 48.
- [191] J. W. Tomsho, S. J. Benkovic, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11200.
- [192] A. Adamczyk-Woźniak, M. K. Cyrański, A. Żubrowska, A. Sporzyński, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3533.
- [193] S. Schumacher, F. Grüneberger, M. Katterle, C. Hettrich, D. G. Hall, F. W. Scheller, N. Gajovic-Eichelmann, *Polymer* **2011**, 52, 2485.
- [194] S. Schumacher, M. Katterle, C. Hettrich, B.-R. Paulke, D. G. Hall, F. W. Scheller, N. Gajovic-Eichelmann, *J. Mol. Recognit.* **2011**, 24, 953.
- [195] L. Rowe, G. El Khoury, C. R. Lowe, *J. Mol. Recognit.* **2016**, 29, 232.
- [196] J. I. Jay, B. E. Lai, D. G. Myszk, A. Mahalingam, K. Langheinrich, D. F. Katz, P. F. Kiser, *Mol. Pharm.* **2010**, 7, 116.
- [197] A. Mahalingam, A. R. Geonnotti, J. Balzarini, P. F. Kiser, *Mol. Pharm.* **2011**, 8, 2465.
- [198] T. Akama, S. J. Baker, Y.-K. Zhang, V. Hernandez, H. Zhou, V. Sanders, Y. Freund, R. Kimura, K. R. Maples, J. J. Plattner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2129.
- [199] Y.-K. Zhang, J. J. Plattner, T. Akama, S. J. Baker, V. S. Hernandez, V. Sanders, Y. Freund, R. Kimura, W. Bu, K. M. Hold, X.-S. Lu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2270.
- [200] S. J. Baker, Y.-K. Zhang, T. Akama, A. Lau, H. Zhou, V. Hernandez, W. Mao, M. R. K. Alley, V. Sanders, J. J. Plattner, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4447.
- [201] F. L. Rock, W. Mao, A. Yaremchuk, M. Tukalo, T. Crepin, H. Zhou, Y.-K. Zhang, V. Hernandez, T. Akama, S. J. Baker, J. J. Plattner, L. Shapiro, S. A. Martinis, S. J. Benkovic, S. Cusack, M. R. K. Alley, *Science* **2007**, 316, 1759.
- [202] E. Seiradake, W. Mao, V. Hernandez, S. J. Baker, J. J. Plattner, M. R. K. Alley, S. Cusack, *J. Mol. Biol.* **2009**, 390, 196.
- [203] B. Nare, S. Wring, C. Bacchi, B. Beaudet, T. Bowling, R. Brun, D. Chen, C. Ding, Y. Freund, E. Gaukel, A. Hussain, K. Jarnagin, M. Jenks, M. Kaiser, L. Mercer, E. Mejia, A. Noe, M. Orr, R. Parham, J. Plattner, R. Randolph, D. Rattendi, C. Rewerts, J. Sligar, N. Yarlett, R. Don, R. Jacobs, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, 54, 4379.
- [204] R. T. Jacobs, J. J. Plattner, B. Nare, S. A. Wring, D. Chen, Y. Freund, E. G. Gaukel, M. D. Orr, J. B. Perales, M. Jenks, R. A. Noe, J. M. Sligar, Y.-K. Zhang, C. J. Bacchi, N. Yarlett, R. Don, *Future Med Chem* **2011**, 3, 1259.
- [205] S. N. Fischer, A. Geyer, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 2646.
- [206] B. Eckhardt, *Dissertation, Philipps-Universität Marburg* **2009**.
- [207] B. Eckhardt, W. Grosse, L.-O. Essen, A. Geyer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, 107, 18336.

- [208] S. Brandänge, M. Färnbäck, H. Leijonmarck, A. Sundin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11942.
- [209] F. Weber, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1288.
- [210] M. Körling, *Dissertation, Philipps-Universität Marburg* **2015**.
- [211] M. Körling, A. Geyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6448.
- [212] M. Körling, A. Geyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2382.
- [213] J. D. Williams, V. P. Kamath, P. E. Morris, L. B. Townsend, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 75.
- [214] K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, Y. Li, N. Uesaka, G. Petrovic, T. V. Koftis, F. Bernal, M. O. Frederick, M. Govindasamy, T. Ling, P. M. Pihko, W. Tang, S. Vyskocil, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2258.
- [215] J. Kovács, G. Tóth, A. Simon, A. Lévai, A. Koch, E. Kleinpeter, *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 193.
- [216] R. J. Abraham, J. J. Byrne, L. Griffiths, *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 667.
- [217] D. Devanathan, K. Pandiarajan, *Spectrosc. Lett.* **2009**, *42*, 147.
- [218] M. P. Freitas, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7607.
- [219] P. Tremmel, *Dissertation, Universität Regensburg* **2004**.
- [220] H. M. Seger, *Dissertation, Philipps-Universität Marburg* **2008**.
- [221] F. Cavelier, D. Marchand, P. Mbassi, J. Martinez, M. Marraud, *J. Pept. Sci.* **2006**, *12*, 621.
- [222] G. F. Gauze, E. A. Basso, R. H. Contreras, C. F. Tormena, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 2647.
- [223] M. Heydenreich, A. Koch, J. Kovacs, G. Toth, E. Kleinpeter, *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 667.
- [224] I. Saha, N. Shamala, *Biopolymers* **2013**, *99*, 605.
- [225] B. Chatterjee, I. Saha, S. Raghothama, S. Aravinda, R. Rai, N. Shamala, P. Balaram, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6192.
- [226] R. J. Abraham, A. Gherzi, G. Petrillo, F. Sancassan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**.
- [227] D. J. Tantillo, K. N. Houk, M. E. Jung, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1938.
- [228] E. Taskinen, *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 105.
- [229] Y. Nishimura, H. Adachi, T. Satoh, E. Shitara, H. Nakamura, F. Kojima, T. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4871.
- [230] A. Choudhary, K. H. Pua, R. T. Raines, *Amino acids* **2011**, *41*, 181.
- [231] Y.-J. Lin, C.-H. Chang, J.-C. Horng, *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 10813.
- [232] A. Kütt, I. Leito, I. Kaljurand, L. Soovali, V. M. Vlasov, L. M. Yagupolskii, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2829.
- [233] L. Sooväli, I. Kaljurand, A. Kütt, I. Leito, *Anal. Chim. Acta* **2006**, *566*, 290.
- [234] K. Haav, S. A. Kadam, L. Toom, P. A. Gale, N. Busschaert, M. Wenzel, J. R. Hiscock, I. L. Kirby, T. Haljasorg, M. Lõkov, I. Leito, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7796.
- [235] S. A. Kadam, K. Haav, L. Toom, T. Haljasorg, I. Leito, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2501.

- [236] R. L. E. Furlán, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**.
- [237] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1378.
- [238] B. M. Trost, C. G. Caldwell, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4999.
- [239] E. J. Corey, P. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4871.
- [240] B. M. Trost, C. G. Caldwell, E. Murayama, D. Heissler, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3252.
- [241] M. Harding, R. Hodgson, A. Nelson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**.
- [242] R. Bartholomäus, F. Dommershausen, M. Thiele, N. S. Karanjule, K. Harms, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7423.
- [243] R. Nelson, M. R. Sawaya, M. Balbirnie, A. O. Madsen, C. Riekel, R. Grothe, D. Eisenberg, *Nature* **2005**, *435*, 773.
- [244] X. Wang, S. L. Bowers, F. Wang, X.-A. Pu, R. J. Nelson, J. Ma, *Biochim. Biophys. Acta* **2009**, *1792*, 555.
- [245] L. Redecke, M. von Bergen, J. Clos, P. V. Konarev, D. I. Svergun, U. E. A. Fittschen, J. A. C. Broekaert, O. Bruns, D. Georgieva, E. Mandelkow, N. Genov, C. Betzel, *J. Struct. Biol.* **2007**, *157*, 308.
- [246] E. Biasini, M. E. Seegulam, B. N. Patti, L. Solforosi, A. Z. Medrano, H. M. Christensen, A. Senatore, R. Chiesa, R. A. Williamson, D. A. Harris, *J. Neurochem.* **2008**, *105*, 2190.
- [247] E. Quaglio, R. Chiesa, D. A. Harris, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 11432.
- [248] P. Saa, J. Castilla, C. Soto, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 35245.
- [249] Y. Roettger, I. Zerr, R. Dodel, J.-P. Bach, *PloS one* **2013**, *8*, e67743.
- [250] S. Luliński, I. Madura, J. Serwatowski, H. Szatyłowicz, J. Zachara, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 144.
- [251] S. Grunder, C. Valente, A. C. Whalley, S. Sampath, J. Portmann, Y. Y. Botros, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15632.
- [252] H. R. Snyder, A. J. Reedy, W. J. Lennarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 835.
- [253] G. Springsteen, B. Wang, *Chem. Commun.* **2001**.
- [254] U. Nagai, K. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 647.
- [255] P. Tremmel, A. Geyer, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5913.
- [256] R. Hörger, A. Geyer, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4491.
- [257] R. Hörger, *Dissertation, Philipps-Universität Marburg* **2007**.
- [258] E. J. Prenner, R. N. Lewis, R. N. McElhaney, *BBA. Biomembranes* **1999**, *1462*, 201.
- [259] M. Ashrafuzzaman, O. S. Andersen, R. N. McElhaney, *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1778*, 2814.
- [260] M. Jelokhani-Niaraki, R. S. Hodges, J. E. Meissner, U. E. Hassenstein, L. Wheaton, *Biophys. J* **2008**, *95*, 3306.
- [261] T. Abraham, E. J. Prenner, Lewis, Ruthven N A H, C. T. Mant, S. Keller, R. S. Hodges, R. N. McElhaney, *Biochim. Biophys. Acta* **2014**, *1838*, 1420.

- [262] A. L. Llamas-Saiz, G. M. Grotenbreg, M. Overhand, M. J. van Raaij, *Acta Cryst. D* **2007**, 63, 401.
- [263] S. Afonin, U. H. N. Durr, P. Wadhwani, J. Salgado, A. S. Ulrich, *Top. Curr. Chem.* **2008**, 273, 139.
- [264] M. Zasloff, *Nature* **2002**, 415, 389.
- [265] T. Mogi, H. Ui, K. Shiomi, S. Omura, K. Kita, *FEBS Lett.* **2008**, 582, 2299.
- [266] L. H. KONDEJEWSKI, S. W. FARMER, D. S. WISHART, R. E. HANCOCK, R. S. Hodges, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1996**, 47, 460.
- [267] L. H. Kondejewski, S. W. Farmer, D. S. Wishart, C. M. Kay, R. E. W. Hancock, R. S. Hodges, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 25261.
- [268] A. K. Marr, W. J. Gooderham, R. E. Hancock, *Curr Opin Pharmacol* **2006**, 6, 468.
- [269] M. Tamaki, I. Sasaki, M. Kokuno, M. Shindo, M. Kimura, Y. Uchida, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1791.
- [270] M. Tamaki, K. Takanashi, T. Harada, K. Fujinuma, M. Shindo, M. Kimura, Y. Uchida, *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, 59, 1481.
- [271] M. Tamaki, T. Harada, K. Fujinuma, K. Takanashi, M. Shindo, M. Kimura, Y. Uchida, *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 1134.
- [272] M. Tamaki, I. Sasaki, Y. Nakao, M. Shindo, M. Kimura, Y. Uchida, *J. Antibiot.* **2009**, 62, 597.
- [273] M. Tamaki, K. Fujinuma, T. Harada, K. Takanashi, M. Shindo, M. Kimura, Y. Uchida, *J. Antibiot.* **2011**, 64, 583.
- [274] M. van der Knaap, L. T. Lageveen, H. J. Busscher, R. Mars-Groenendijk, D. Noort, J. M. Otero, A. L. Llamas-Saiz, M. J. van Raaij, van der Marel, Gijsbert A, H. S. Overkleeft, M. Overhand, *ChemMedChem* **2011**, 6, 840.
- [275] A. N. Tkachenko, P. K. Mykhailiuk, D. S. Radchenko, O. Babii, S. Afonin, A. S. Ulrich, I. V. Komarov, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 3584.
- [276] A. W. Tuin, D. K. Palachanis, A. Buizert, G. M. Grotenbreg, E. Spalburg, A. J. de Neeling, R. H. Mars-Groenendijk, D. Noort, van der Marel, Gijsbert A., H. S. Overkleeft, M. Overhand, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 4231.
- [277] G. M. Grotenbreg, M. S. M. Timmer, A. L. Llamas-Saiz, M. Verdoes, van der Marel, Gijsbert A, M. J. van Raaij, H. S. Overkleeft, M. Overhand, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3444.
- [278] O. Babii, S. Afonin, M. Berditsch, S. Reibetaer, P. K. Mykhailiuk, V. S. Kubyshkin, T. Steinbrecher, A. S. Ulrich, I. V. Komarov, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, 53, 3392.
- [279] G. M. Grotenbreg, A. E. M. Buizert, A. L. Llamas-Saiz, E. Spalburg, van Hooft, Peter A V, A. J. de Neeling, D. Noort, M. J. van Raaij, van der Marel, Gijsbert A, H. S. Overkleeft, M. Overhand, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7559.
- [280] V. Kubyshkin, S. Afonin, S. Kara, N. Budisa, P. K. Mykhailiuk, A. S. Ulrich, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3171.



- [281] G. M. Grotenbreg, E. Spalburg, A. J. de Neeling, van der Marel, Gijsbert A, H. S. Overkleeft, J. H. van Boom, M. Overhand, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2835.
- [282] A. D. Knijnenburg, A. W. Tuin, E. Spalburg, A. J. de Neeling, R. H. Mars-Groenendijk, D. Noort, J. M. Otero, A. L. Llamas-Saiz, M. J. van Raaij, van der Marel, Gijs A, H. S. Overkleeft, M. Overhand, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3995.
- [283] M. van der Knaap, E. Engels, H. J. Busscher, J. M. Otero, A. L. Llamas-Saiz, M. J. van Raaij, R. H. Mars-Groenendijk, D. Noort, van der Marel, Gijsbert A, H. S. Overkleeft, M. Overhand, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6318.
- [284] S. Pal, G. Singh, S. Singh, J. K. Tripathi, J. K. Ghosh, S. Sinha, R. S. Ampapathi, T. K. Chakraborty, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6789.
- [285] M. Tamaki, K. Fujinuma, T. Harada, K. Takanashi, M. Shindo, M. Kimura, Y. Uchida, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 106.
- [286] G. M. Grotenbreg, M. Kronemeijer, M. S. M. Timmer, F. El Oualid, R. M. van Well, M. Verdoes, E. Spalburg, van Hooft, Peter A V, A. J. de Neeling, D. Noort, J. H. van Boom, van der Marel, Gijsbert A, H. S. Overkleeft, M. Overhand, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7851.
- [287] D. B. G. Williams, M. Lawton, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351.
- [288] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176.

## Anhang

### Kristalldaten von Verbindung 10:

Table 1. Crystal data and structure refinement for aw075\_0m.

#### Crystal data

Identification code	aw075_0m	
Habitus, colour	block, colourless	
Crystal size	0.255 x 0.233 x 0.120 mm <sup>3</sup>	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 23.8066(9) Å	α = 90°.
	b = 5.4476(2) Å	β = 109.7660(10)°.
	c = 10.6667(4) Å	γ = 90°.
Volume	1301.85(8) Å <sup>3</sup>	
Cell determination	8496 peaks with Theta 2.2 to 27.9°.	
Empirical formula	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S	
Formula weight	320.29	
Density (calculated)	1.634 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.292 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	664	

#### Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	3.150 to 27.917°.
Index ranges	-31 ≤ h ≤ 31, -7 ≤ k ≤ 7, -14 ≤ l ≤ 14
Data collection software	BRUKER APEX II
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	Bruker APEX II

Solution and refinement:

Reflections collected	11047
Independent reflections	3096 [R(int) = 0.0241]
Completeness to theta = 25.125°	99.8 %
Observed reflections	3014[ $I > 2(I)$ ]
Reflections used for refinement	3096
Extinction coefficient	X = 0.289
Absorption correction	multi-scan
Max. and min. transmission	0.97 and 0.89
Flack parameter (absolute struct.)	-0.008(19)
Largest diff. peak and hole	0.310 and -0.258 e.Å <sup>-3</sup>
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Treatment of hydrogen atoms	geom, mixed
Programs used	BRUKER APEX II SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	3096 / 1 / 197
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.072
R index (all data)	wR2 = 0.0584
R index conventional [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0232

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for aw075\_0m.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{\text{ij}}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C1	0.40500(8)	-0.0732(4)	0.13755(17)	0.0130(3)	1
C2	0.43315(8)	0.0389(3)	0.27713(17)	0.0116(3)	1
C3	0.38644(8)	0.0175(4)	0.45080(17)	0.0128(3)	1
C4	0.32767(8)	0.0104(4)	0.48006(17)	0.0123(3)	1
C5	0.27435(7)	0.1356(4)	0.37733(16)	0.0122(3)	1
C6	0.27314(8)	0.0594(3)	0.23918(17)	0.0123(4)	1
C7	0.32911(8)	0.1740(3)	0.22480(17)	0.0114(4)	1
C8	0.46491(8)	0.2819(4)	0.27586(18)	0.0148(4)	1
C9	0.53827(10)	0.4735(5)	0.2078(3)	0.0285(5)	1
N1	0.38275(6)	0.0765(3)	0.32399(14)	0.0115(3)	1
N2	0.33560(7)	0.1245(4)	0.61047(14)	0.0157(3)	1
N3	0.36262(7)	0.0001(3)	0.71071(15)	0.0147(3)	1
N4	0.38550(8)	-0.0878(4)	0.81032(16)	0.0223(4)	1
O1	0.28960(6)	-0.0265(3)	-0.02008(13)	0.0165(3)	1
O2	0.35572(6)	0.3342(3)	0.01678(13)	0.0176(3)	1
O3	0.43288(6)	-0.0404(3)	0.53628(13)	0.0193(3)	1
O4	0.22042(6)	0.0799(3)	0.39912(13)	0.0148(3)	1
O5	0.27513(6)	-0.2016(3)	0.23690(14)	0.0144(3)	1
O6	0.45541(6)	0.4677(3)	0.32455(15)	0.0212(3)	1
O7	0.50399(6)	0.2558(3)	0.21158(15)	0.0200(3)	1
S1	0.33991(2)	0.10857(8)	0.06716(4)	0.01166(10)	1

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for aw075\_0m.

C1-C2	1.538(2)	C2-C1-H11	111.2
C1-S1	1.7773(18)	S1-C1-H11	111.2
C1-H11	0.9900	C2-C1-H12	111.2
C1-H12	0.9900	S1-C1-H12	111.2
C2-N1	1.462(2)	H11-C1-H12	109.1
C2-C8	1.527(3)	N1-C2-C8	110.36(15)
C2-H2	1.0000	N1-C2-C1	104.33(14)
C3-O3	1.213(2)	C8-C2-C1	113.01(15)
C3-N1	1.364(2)	N1-C2-H2	109.7
C3-C4	1.534(2)	C8-C2-H2	109.7
C4-N2	1.476(2)	C1-C2-H2	109.7
C4-C5	1.529(2)	O3-C3-N1	122.92(16)
C4-H	1.0000	O3-C3-C4	120.18(16)
C5-O4	1.4129(19)	N1-C3-C4	116.79(15)
C5-C6	1.522(2)	N2-C4-C5	107.35(15)
C5-H5	1.0000	N2-C4-C3	110.26(15)
C6-O5	1.423(2)	C5-C4-C3	115.87(14)
C6-C7	1.526(2)	N2-C4-H	107.7
C6-H6	1.0000	C5-C4-H	107.7
C7-N1	1.455(2)	C3-C4-H	107.7
C7-S1	1.8201(17)	O4-C5-C6	112.33(14)
C7-H11	1.0000	O4-C5-C4	111.52(14)
C8-O6	1.194(2)	C6-C5-C4	108.16(15)
C8-O7	1.337(2)	O4-C5-H5	108.2
C9-O7	1.448(2)	C6-C5-H5	108.2
C9-H91	0.9800	C4-C5-H5	108.2
C9-H92	0.9800	O5-C6-C5	107.41(15)
C9-H93	0.9800	O5-C6-C7	111.83(15)
N2-N3	1.245(2)	C5-C6-C7	104.75(14)
N3-N4	1.124(2)	O5-C6-H6	110.9
O1-S1	1.4450(14)	C5-C6-H6	110.9
O2-S1	1.4417(14)	C7-C6-H6	110.9
O4-H04	0.87(3)	N1-C7-C6	111.04(14)
O5-H05	0.75(3)	N1-C7-S1	103.70(11)
		C6-C7-S1	114.44(12)
C2-C1-S1	102.70(12)	N1-C7-H11	109.2

C6-C7-H11	109.2	C7-N1-C2	114.98(13)
S1-C7-H11	109.2	N3-N2-C4	116.38(17)
O6-C8-O7	125.49(18)	N4-N3-N2	171.1(2)
O6-C8-C2	124.32(16)	C5-O4-H04	109.3(16)
O7-C8-C2	110.19(16)	C6-O5-H05	109(2)
O7-C9-H91	109.5	C8-O7-C9	115.07(17)
O7-C9-H92	109.5	O2-S1-O1	117.27(8)
H91-C9-H92	109.5	O2-S1-C1	109.41(9)
O7-C9-H93	109.5	O1-S1-C1	113.75(9)
H91-C9-H93	109.5	O2-S1-C7	108.27(8)
H92-C9-H93	109.5	O1-S1-C7	110.46(8)
C3-N1-C7	123.59(14)	C1-S1-C7	95.41(8)
C3-N1-C2	121.41(14)		

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for aw075\_0m.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[ h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C1	0.0130(8)	0.0145(9)	0.0108(8)	0.0003(7)	0.0029(6)	0.0025(7)
C2	0.0123(8)	0.0121(8)	0.0104(8)	0.0005(6)	0.0037(6)	0.0018(6)
C3	0.0153(8)	0.0125(8)	0.0095(8)	-0.0007(7)	0.0029(7)	-0.0008(7)
C4	0.0146(8)	0.0144(8)	0.0080(8)	0.0002(7)	0.0042(6)	0.0008(7)
C5	0.0124(7)	0.0136(9)	0.0110(7)	0.0008(7)	0.0046(6)	0.0003(7)
C6	0.0119(8)	0.0143(10)	0.0096(7)	0.0015(6)	0.0020(6)	0.0011(6)
C7	0.0124(8)	0.0131(9)	0.0080(7)	0.0000(6)	0.0026(6)	0.0009(6)
C8	0.0118(8)	0.0162(9)	0.0134(9)	0.0040(8)	0.0002(6)	-0.0005(7)
C9	0.0202(10)	0.0241(12)	0.0425(13)	0.0124(10)	0.0126(9)	-0.0037(9)
N1	0.0101(6)	0.0156(9)	0.0079(6)	0.0007(6)	0.0018(5)	0.0006(6)
N2	0.0201(7)	0.0174(8)	0.0081(6)	0.0002(7)	0.0030(5)	0.0044(7)
N3	0.0176(8)	0.0157(8)	0.0117(7)	-0.0021(6)	0.0062(6)	0.0007(6)
N4	0.0297(9)	0.0252(10)	0.0112(8)	-0.0002(7)	0.0059(7)	0.0053(8)
O1	0.0151(6)	0.0216(8)	0.0107(6)	-0.0024(5)	0.0015(5)	0.0001(6)
O2	0.0218(7)	0.0176(7)	0.0146(6)	0.0047(6)	0.0077(5)	0.0026(6)
O3	0.0141(6)	0.0300(8)	0.0112(6)	0.0032(6)	0.0009(5)	0.0028(6)
O4	0.0142(6)	0.0159(7)	0.0163(6)	-0.0009(5)	0.0078(5)	-0.0006(6)
O5	0.0187(6)	0.0129(7)	0.0090(6)	-0.0021(5)	0.0010(5)	-0.0024(5)
O6	0.0228(7)	0.0146(7)	0.0249(7)	-0.0019(6)	0.0066(6)	-0.0026(6)
O7	0.0180(7)	0.0179(8)	0.0267(8)	0.0061(6)	0.0109(6)	-0.0010(6)
S1	0.01235(18)	0.0139(2)	0.00793(17)	0.00092(17)	0.00243(14)	0.00150(17)

Table 5. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for aw075\_0m.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H11	0.3947	-0.2480	0.1429	0.016	1
H12	0.4322	-0.0594	0.0852	0.016	1
H2	0.4618	-0.0806	0.3367	0.014	1
H	0.3170	-0.1659	0.4855	0.015	1
H5	0.2806	0.3172	0.3860	0.015	1
H6	0.2364	0.1225	0.1690	0.015	1
H11	0.3278	0.3559	0.2364	0.014	1
H91	0.5115	0.6016	0.1560	0.043	1
H92	0.5680	0.4339	0.1661	0.043	1
H93	0.5585	0.5324	0.2988	0.043	1
H04	0.2124(11)	-0.075(5)	0.384(2)	0.017	1
H05	0.2598(11)	-0.246(5)	0.167(3)	0.017	1



Table 6. Torsion angles [°] for aw075\_0m.

S1-C1-C2-N1	43.36(15)	O6-C8-O7-C9	2.5(3)
S1-C1-C2-C8	-76.54(15)	C2-C8-O7-C9	-178.11(16)
O3-C3-C4-N2	45.7(2)	C2-C1-S1-O2	81.61(13)
N1-C3-C4-N2	-138.17(17)	C2-C1-S1-O1	-145.09(11)
O3-C3-C4-C5	167.86(18)	C2-C1-S1-C7	-29.93(13)
N1-C3-C4-C5	-16.0(2)	N1-C7-S1-O2	-104.59(12)
N2-C4-C5-O4	-67.5(2)	C6-C7-S1-O2	134.30(13)
C3-C4-C5-O4	168.83(16)	N1-C7-S1-O1	125.75(12)
N2-C4-C5-C6	168.52(15)	C6-C7-S1-O1	4.64(16)
C3-C4-C5-C6	44.8(2)	N1-C7-S1-C1	7.91(13)
O4-C5-C6-O5	-70.95(19)	C6-C7-S1-C1	-113.20(14)
C4-C5-C6-O5	52.55(18)		
O4-C5-C6-C7	170.00(15)		
C4-C5-C6-C7	-66.49(18)		
O5-C6-C7-N1	-53.79(19)		
C5-C6-C7-N1	62.24(18)		
O5-C6-C7-S1	63.18(18)		
C5-C6-C7-S1	179.21(12)		
N1-C2-C8-O6	10.2(2)		
C1-C2-C8-O6	126.60(19)		
N1-C2-C8-O7	-169.14(14)		
C1-C2-C8-O7	-52.76(19)		
O3-C3-N1-C7	-172.49(18)		
C4-C3-N1-C7	11.5(3)		
O3-C3-N1-C2	9.1(3)		
C4-C3-N1-C2	-166.87(16)		
C6-C7-N1-C3	-36.0(2)		
S1-C7-N1-C3	-159.32(15)		
C6-C7-N1-C2	142.51(16)		
S1-C7-N1-C2	19.14(18)		
C8-C2-N1-C3	-101.96(19)		
C1-C2-N1-C3	136.37(17)		
C8-C2-N1-C7	79.54(18)		
C1-C2-N1-C7	-42.13(19)		
C5-C4-N2-N3	157.21(15)		
C3-C4-N2-N3	-75.7(2)		

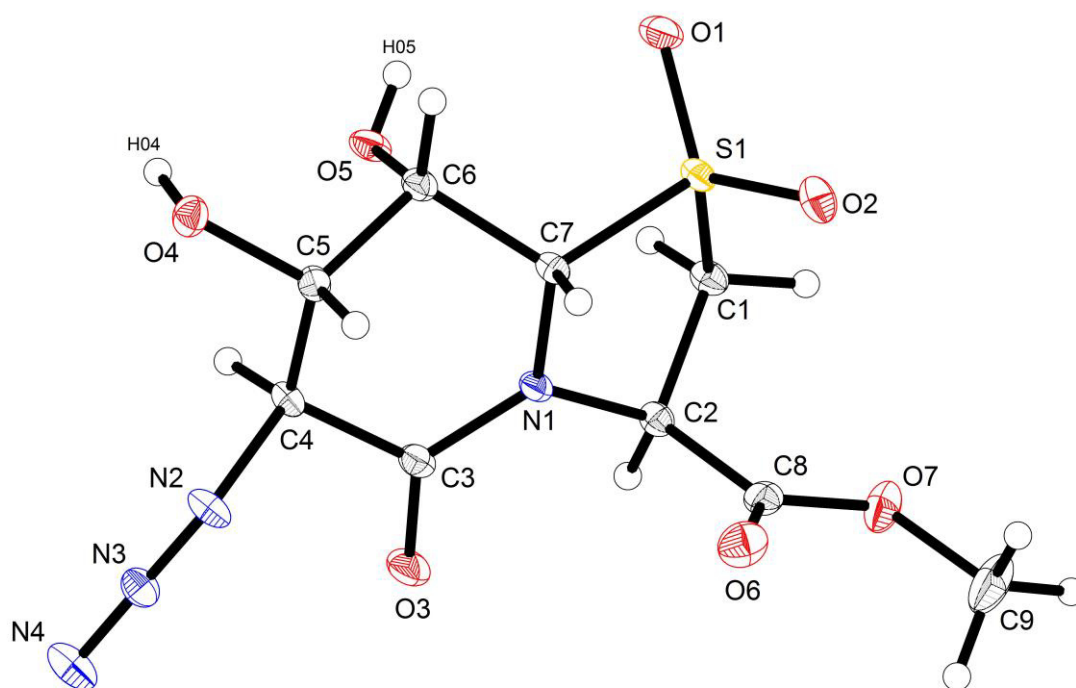
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for aw075\_0m [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O4-H04...N2#1	0.87(3)	2.01(3)	2.802(2)	151(2)
O5-H05...O1	0.75(3)	2.62(3)	3.0300(19)	116(2)
O4-H04...O5	0.87(3)	2.60(2)	2.9270(19)	103.8(19)
O5-H05...O1#2	0.75(3)	2.22(3)	2.906(2)	152(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-x+1/2, y-1/2, -z+1$  #2  $-x+1/2, y-1/2, -z$



## Kristalldaten von Verbindung 17:

Table 1. Crystal data and structure refinement for aw090.

### Crystal data

Identification code	aw090	
Habitus, colour	needle, colourless	
Crystal size	0.367 x 0.073 x 0.048 mm <sup>3</sup>	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21	Z = 2
Unit cell dimensions	a = 6.4331(4) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 23.0497(14) Å	$\beta = 90^\circ$ .
	c = 10.2566(7) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	1520.86(17) Å <sup>3</sup>	
Cell determination	9841 peaks with Theta 2.2 to 26.8°.	
Empirical formula	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub>	
Formula weight	656.69	
Density (calculated)	1.434 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.242 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	688	

### Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	110(2) K
Theta range for data collection	2.173 to 27.159°.
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -29 ≤ k ≤ 29, -13 ≤ l ≤ 13
Data collection software	BRUKER APEX II
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	Bruker APEX II

### Solution and refinement:

Reflections collected	51017
Independent reflections	6258 [R(int) = 0.0613]

Completeness to $\theta = 25.050^\circ$	91.7 %
Observed reflections	5224[ $I > 2(I)$ ]
Reflections used for refinement	6258
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.98 and 0.92
Flack parameter (absolute struct.)	0.00(3)
Largest diff. peak and hole	0.229 and -0.195 e. $\text{\AA}^{-3}$
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on $F^2$
Treatment of hydrogen atoms	mixed, mixed
Programs used	BRUKER APEX II SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	6258 / 1 / 403
Goodness-of-fit on $F^2$	0.982
R index (all data)	wR2 = 0.0612
R index conventional [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0345

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

for aw090.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C1	1.9643(4)	0.96202(12)	0.4724(3)	0.0209(6)	1
C2	2.1168(4)	0.91183(11)	0.4799(3)	0.0179(6)	1
C3	2.1381(5)	0.82698(11)	0.3362(3)	0.0165(6)	1
C4	2.0052(4)	0.78717(11)	0.2509(3)	0.0159(6)	1
C5	1.8616(4)	0.82371(11)	0.1646(3)	0.0180(6)	1
C6	1.7524(4)	0.87227(11)	0.2413(2)	0.0176(6)	1
C7	1.7961(4)	0.86705(11)	0.3861(3)	0.0165(6)	1
C8	1.9167(5)	0.91234(11)	0.0650(3)	0.0211(6)	1
C9	2.1021(6)	0.95054(14)	0.0379(3)	0.0361(8)	1
C10	1.7458(6)	0.91886(16)	-0.0337(3)	0.0387(9)	1
C11	2.1708(4)	0.89695(12)	0.6200(3)	0.0208(6)	1
C12	2.2609(5)	0.82401(14)	0.7702(3)	0.0294(7)	1
C13	-0.5328(5)	0.53632(12)	0.2729(3)	0.0231(7)	1
C14	-0.3858(4)	0.58724(11)	0.2615(2)	0.0179(6)	1
C15	-0.3668(4)	0.67212(11)	0.4072(2)	0.0148(6)	1
C16	-0.4997(4)	0.71116(11)	0.4925(3)	0.0158(6)	1
C17	-0.6401(4)	0.67417(11)	0.5787(3)	0.0169(6)	1
C18	-0.7505(4)	0.62549(11)	0.5026(2)	0.0169(6)	1
C19	-0.7076(4)	0.63007(11)	0.3574(3)	0.0165(6)	1
C23	-0.3442(4)	0.60318(12)	0.1207(3)	0.0200(6)	1
C24	-0.2387(5)	0.67555(14)	-0.0247(3)	0.0296(7)	1
N1	2.0226(3)	0.86397(9)	0.4069(2)	0.0149(5)	1
N2	2.1302(4)	0.74551(9)	0.1771(2)	0.0218(5)	1
N3	2.2694(4)	0.76606(9)	0.1068(2)	0.0203(5)	1
N4	2.4001(4)	0.77685(11)	0.0378(2)	0.0287(6)	1
N5	-0.4815(3)	0.63417(9)	0.3372(2)	0.0146(5)	1
N6	-0.3772(4)	0.75363(9)	0.5660(2)	0.0213(5)	1
N7	-0.2362(4)	0.73356(9)	0.6363(2)	0.0207(5)	1
N8	-0.1034(4)	0.72296(11)	0.7042(2)	0.0293(6)	1
O10	-0.3041(3)	0.65948(8)	0.10517(18)	0.0262(5)	1
O1	2.3284(3)	0.82508(8)	0.33897(18)	0.0189(4)	1
O2	1.9858(3)	0.85314(8)	0.07077(17)	0.0213(4)	1
O9	-0.3381(4)	0.56827(9)	0.03471(19)	0.0340(5)	1

---

*Anhang*

---

O3	1.8447(3)	0.92397(8)	0.19295(17)	0.0217(4)	1
O6	-0.1767(3)	0.67458(8)	0.40409(18)	0.0190(4)	1
O4	2.2037(3)	0.93321(9)	0.70081(18)	0.0303(5)	1
O7	-0.5111(3)	0.64499(8)	0.67088(17)	0.0205(4)	1
O8	-0.6599(3)	0.57372(7)	0.55234(16)	0.0194(4)	1
O5	2.1873(3)	0.83990(8)	0.64074(18)	0.0249(5)	1
S1	1.71091(11)	0.92735(3)	0.48531(7)	0.02320(17)	1
S2	-0.78910(11)	0.56851(3)	0.26004(7)	0.02219(17)	1
C20	-0.5803(5)	0.58593(11)	0.6797(3)	0.0184(6)	1
C21	-0.7487(5)	0.58024(14)	0.7812(3)	0.0291(7)	1
C22	-0.3955(5)	0.54809(13)	0.7033(3)	0.0301(7)	1

---

Table 3. Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] for aw090.

C1-C2	1.519(4)	C12-H12B	0.9800
C1-S1	1.820(3)	C12-H12C	0.9800
C1-H1A	0.9900	C13-C14	1.512(4)
C1-H1B	0.9900	C13-S2	1.813(3)
C2-N1	1.464(3)	C13-H13A	0.9900
C2-C11	1.518(4)	C13-H13B	0.9900
C2-H2	1.0000	C14-N5	1.467(3)
C3-O1	1.226(3)	C14-C23	1.515(4)
C3-N1	1.343(3)	C14-H14	1.0000
C3-C4	1.529(4)	C15-O6	1.225(3)
C4-N2	1.463(3)	C15-N5	1.351(3)
C4-C5	1.532(4)	C15-C16	1.518(4)
C4-H4	1.0000	C16-N6	1.466(3)
C5-O2	1.423(3)	C16-C17	1.525(4)
C5-C6	1.538(4)	C16-H16	1.0000
C5-H5	1.0000	C17-O7	1.426(3)
C6-O3	1.421(3)	C17-C18	1.540(4)
C6-C7	1.516(4)	C17-H17	1.0000
C6-H6	1.0000	C18-O8	1.422(3)
C7-N1	1.474(3)	C18-C19	1.518(4)
C7-S1	1.808(3)	C18-H18	1.0000
C7-H7	1.0000	C19-N5	1.472(3)
C8-O3	1.418(3)	C19-S2	1.813(3)
C8-O2	1.436(3)	C19-H19	1.0000
C8-C10	1.502(4)	C23-O9	1.194(3)
C8-C9	1.508(4)	C23-O10	1.333(3)
C9-H9A	0.9800	C24-O10	1.445(3)
C9-H9B	0.9800	C24-H24A	0.9800
C9-H9C	0.9800	C24-H24B	0.9800
C10-H10A	0.9800	C24-H24C	0.9800
C10-H10B	0.9800	N2-N3	1.244(3)
C10-H10C	0.9800	N3-N4	1.127(3)
C11-O4	1.196(3)	N6-N7	1.247(4)
C11-O5	1.336(3)	N7-N8	1.129(4)
C12-O5	1.456(4)	O7-C20	1.435(3)
C12-H12A	0.9800	O8-C20	1.431(3)

C20-C22	1.495(4)	C7-C6-C5	111.0(2)
C20-C21	1.508(4)	O3-C6-H6	110.8
C21-H21A	0.9800	C7-C6-H6	110.8
C21-H21B	0.9800	C5-C6-H6	110.8
C21-H21C	0.9800	N1-C7-C6	109.2(2)
C22-H22A	0.9800	N1-C7-S1	104.77(17)
C22-H22B	0.9800	C6-C7-S1	115.74(18)
C22-H22C	0.9800	N1-C7-H7	109.0
		C6-C7-H7	109.0
C2-C1-S1	103.92(18)	S1-C7-H7	109.0
C2-C1-H1A	111.0	O3-C8-O2	104.03(19)
S1-C1-H1A	111.0	O3-C8-C10	111.4(3)
C2-C1-H1B	111.0	O2-C8-C10	110.5(2)
S1-C1-H1B	111.0	O3-C8-C9	108.6(2)
H1A-C1-H1B	109.0	O2-C8-C9	108.5(2)
N1-C2-C11	114.1(2)	C10-C8-C9	113.4(3)
N1-C2-C1	106.3(2)	C8-C9-H9A	109.5
C11-C2-C1	111.6(2)	C8-C9-H9B	109.5
N1-C2-H2	108.2	H9A-C9-H9B	109.5
C11-C2-H2	108.2	C8-C9-H9C	109.5
C1-C2-H2	108.2	H9A-C9-H9C	109.5
O1-C3-N1	124.3(3)	H9B-C9-H9C	109.5
O1-C3-C4	123.4(2)	C8-C10-H10A	109.5
N1-C3-C4	112.4(2)	C8-C10-H10B	109.5
N2-C4-C3	112.5(2)	H10A-C10-H10B	109.5
N2-C4-C5	113.2(2)	C8-C10-H10C	109.5
C3-C4-C5	109.8(2)	H10A-C10-H10C	109.5
N2-C4-H4	107.0	H10B-C10-H10C	109.5
C3-C4-H4	107.0	O4-C11-O5	124.3(3)
C5-C4-H4	107.0	O4-C11-C2	122.6(2)
O2-C5-C4	108.3(2)	O5-C11-C2	113.0(2)
O2-C5-C6	104.8(2)	O5-C12-H12A	109.5
C4-C5-C6	112.3(2)	O5-C12-H12B	109.5
O2-C5-H5	110.4	H12A-C12-H12B	109.5
C4-C5-H5	110.4	O5-C12-H12C	109.5
C6-C5-H5	110.4	H12A-C12-H12C	109.5
O3-C6-C7	109.3(2)	H12B-C12-H12C	109.5
O3-C6-C5	104.0(2)	C14-C13-S2	104.21(19)



C14-C13-H13A	110.9	O9-C23-O10	124.2(3)
S2-C13-H13A	110.9	O9-C23-C14	123.1(3)
C14-C13-H13B	110.9	O10-C23-C14	112.6(2)
S2-C13-H13B	110.9	O10-C24-H24A	109.5
H13A-C13-H13B	108.9	O10-C24-H24B	109.5
N5-C14-C13	105.6(2)	H24A-C24-H24B	109.5
N5-C14-C23	113.6(2)	O10-C24-H24C	109.5
C13-C14-C23	111.9(2)	H24A-C24-H24C	109.5
N5-C14-H14	108.5	H24B-C24-H24C	109.5
C13-C14-H14	108.5	C3-N1-C2	121.7(2)
C23-C14-H14	108.5	C3-N1-C7	119.9(2)
O6-C15-N5	124.2(2)	C2-N1-C7	116.5(2)
O6-C15-C16	123.4(2)	N3-N2-C4	116.5(2)
N5-C15-C16	112.5(2)	N4-N3-N2	170.3(3)
N6-C16-C15	112.9(2)	C15-N5-C14	122.0(2)
N6-C16-C17	113.1(2)	C15-N5-C19	120.4(2)
C15-C16-C17	109.6(2)	C14-N5-C19	116.2(2)
N6-C16-H16	106.9	N7-N6-C16	116.1(2)
C15-C16-H16	106.9	N8-N7-N6	170.7(3)
C17-C16-H16	106.9	C23-O10-C24	114.6(2)
O7-C17-C16	107.7(2)	C5-O2-C8	107.9(2)
O7-C17-C18	105.09(19)	C8-O3-C6	107.52(19)
C16-C17-C18	112.7(2)	C17-O7-C20	107.99(19)
O7-C17-H17	110.4	C18-O8-C20	107.98(19)
C16-C17-H17	110.4	C11-O5-C12	114.7(2)
C18-C17-H17	110.4	C7-S1-C1	91.44(12)
O8-C18-C19	109.6(2)	C13-S2-C19	90.98(13)
O8-C18-C17	103.9(2)	O8-C20-O7	103.89(19)
C19-C18-C17	111.2(2)	O8-C20-C22	108.5(2)
O8-C18-H18	110.6	O7-C20-C22	108.5(2)
C19-C18-H18	110.6	O8-C20-C21	110.9(2)
C17-C18-H18	110.6	O7-C20-C21	110.4(2)
N5-C19-C18	108.8(2)	C22-C20-C21	114.1(2)
N5-C19-S2	104.97(17)	C20-C21-H21A	109.5
C18-C19-S2	115.69(17)	C20-C21-H21B	109.5
N5-C19-H19	109.1	H21A-C21-H21B	109.5
C18-C19-H19	109.1	C20-C21-H21C	109.5
S2-C19-H19	109.1	H21A-C21-H21C	109.5

H21B-C21-H21C	109.5	C20-C22-H22C	109.5
C20-C22-H22A	109.5	H22A-C22-H22C	109.5
C20-C22-H22B	109.5	H22B-C22-H22C	109.5
H22A-C22-H22B	109.5		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for aw090.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C1	0.0202(16)	0.0176(15)	0.0249(16)	-0.0014(12)	0.0013(13)	-0.0016(12)
C2	0.0163(14)	0.0173(15)	0.0203(15)	-0.0024(11)	0.0020(11)	-0.0030(12)
C3	0.0201(16)	0.0135(14)	0.0158(14)	0.0070(11)	-0.0018(12)	0.0003(11)
C4	0.0165(15)	0.0139(13)	0.0172(15)	0.0008(11)	0.0011(12)	-0.0012(11)
C5	0.0171(14)	0.0170(13)	0.0200(14)	-0.0001(11)	-0.0037(12)	-0.0024(11)
C6	0.0149(14)	0.0165(14)	0.0212(15)	0.0035(11)	-0.0013(12)	0.0005(11)
C7	0.0121(13)	0.0160(13)	0.0213(14)	-0.0002(11)	0.0017(11)	-0.0007(11)
C8	0.0303(16)	0.0154(14)	0.0177(14)	0.0022(11)	-0.0018(12)	0.0018(12)
C9	0.049(2)	0.0333(19)	0.0264(18)	-0.0044(14)	0.0151(16)	-0.0149(16)
C10	0.044(2)	0.045(2)	0.0268(18)	0.0104(16)	-0.0105(15)	0.0087(18)
C11	0.0155(14)	0.0239(16)	0.0229(16)	-0.0016(13)	0.0025(12)	0.0000(12)
C12	0.041(2)	0.0295(17)	0.0179(15)	-0.0002(13)	-0.0091(14)	0.0035(15)
C13	0.0277(17)	0.0196(15)	0.0218(15)	-0.0032(12)	-0.0026(13)	0.0030(13)
C14	0.0169(15)	0.0194(14)	0.0172(14)	-0.0017(11)	-0.0022(12)	0.0052(11)
C15	0.0180(15)	0.0170(14)	0.0095(13)	0.0067(11)	-0.0006(11)	-0.0019(11)
C16	0.0162(14)	0.0139(14)	0.0172(14)	0.0008(11)	-0.0019(12)	-0.0002(11)
C17	0.0182(14)	0.0148(13)	0.0178(14)	0.0023(11)	0.0020(12)	0.0026(11)
C18	0.0150(14)	0.0155(14)	0.0203(14)	0.0033(11)	0.0019(11)	0.0013(11)
C19	0.0132(14)	0.0167(14)	0.0195(14)	0.0018(12)	-0.0022(11)	0.0001(11)
C23	0.0163(15)	0.0246(16)	0.0191(15)	-0.0036(13)	-0.0003(12)	0.0047(12)
C24	0.0399(19)	0.0320(18)	0.0169(16)	-0.0008(13)	0.0097(14)	-0.0049(15)
N1	0.0119(11)	0.0153(11)	0.0175(12)	-0.0003(9)	-0.0011(9)	0.0005(9)
N2	0.0237(13)	0.0165(12)	0.0252(13)	0.0011(10)	0.0025(11)	0.0017(10)
N3	0.0208(13)	0.0206(13)	0.0196(13)	-0.0032(10)	-0.0043(11)	0.0061(10)
N4	0.0235(14)	0.0376(15)	0.0250(14)	-0.0006(12)	0.0021(12)	0.0044(12)
N5	0.0133(11)	0.0153(11)	0.0152(11)	-0.0018(9)	0.0010(9)	0.0014(9)

---

N6	0.0241(13)	0.0153(12)	0.0246(13)	0.0003(10)	-0.0018(11)	-0.0017(10)
N7	0.0243(14)	0.0195(13)	0.0182(13)	-0.0014(10)	0.0058(12)	-0.0065(11)
N8	0.0245(14)	0.0375(15)	0.0258(14)	-0.0009(12)	-0.0017(13)	-0.0059(12)
O10	0.0378(13)	0.0254(11)	0.0155(10)	-0.0013(9)	0.0068(9)	-0.0057(9)
O1	0.0124(11)	0.0224(10)	0.0219(11)	0.0026(8)	-0.0004(8)	0.0025(8)
O2	0.0291(11)	0.0184(10)	0.0163(10)	0.0033(8)	0.0041(9)	0.0050(8)
O9	0.0552(15)	0.0256(11)	0.0210(11)	-0.0039(10)	0.0046(10)	0.0070(11)
O3	0.0308(11)	0.0151(9)	0.0192(10)	0.0029(8)	0.0062(8)	-0.0015(9)
O6	0.0147(11)	0.0239(10)	0.0183(10)	0.0005(8)	0.0023(8)	-0.0019(8)
O4	0.0425(13)	0.0265(12)	0.0218(11)	-0.0069(10)	-0.0050(10)	-0.0041(10)
O7	0.0238(10)	0.0175(10)	0.0201(10)	0.0031(8)	-0.0040(8)	-0.0061(9)
O8	0.0271(10)	0.0147(9)	0.0164(9)	0.0027(8)	-0.0052(8)	0.0006(9)
O5	0.0341(12)	0.0236(11)	0.0169(11)	-0.0015(8)	-0.0050(9)	0.0008(9)
S1	0.0173(4)	0.0237(4)	0.0286(4)	-0.0045(3)	0.0036(3)	0.0024(3)
S2	0.0197(4)	0.0244(4)	0.0225(4)	-0.0016(3)	-0.0047(3)	-0.0034(3)
C20	0.0261(15)	0.0136(13)	0.0156(14)	0.0006(11)	-0.0012(12)	-0.0026(11)
C21	0.0375(19)	0.0276(18)	0.0220(15)	0.0047(13)	0.0024(14)	-0.0104(14)
C22	0.0367(19)	0.0313(17)	0.0222(16)	-0.0008(13)	-0.0069(15)	0.0098(14)

---

Table 5. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for aw090.

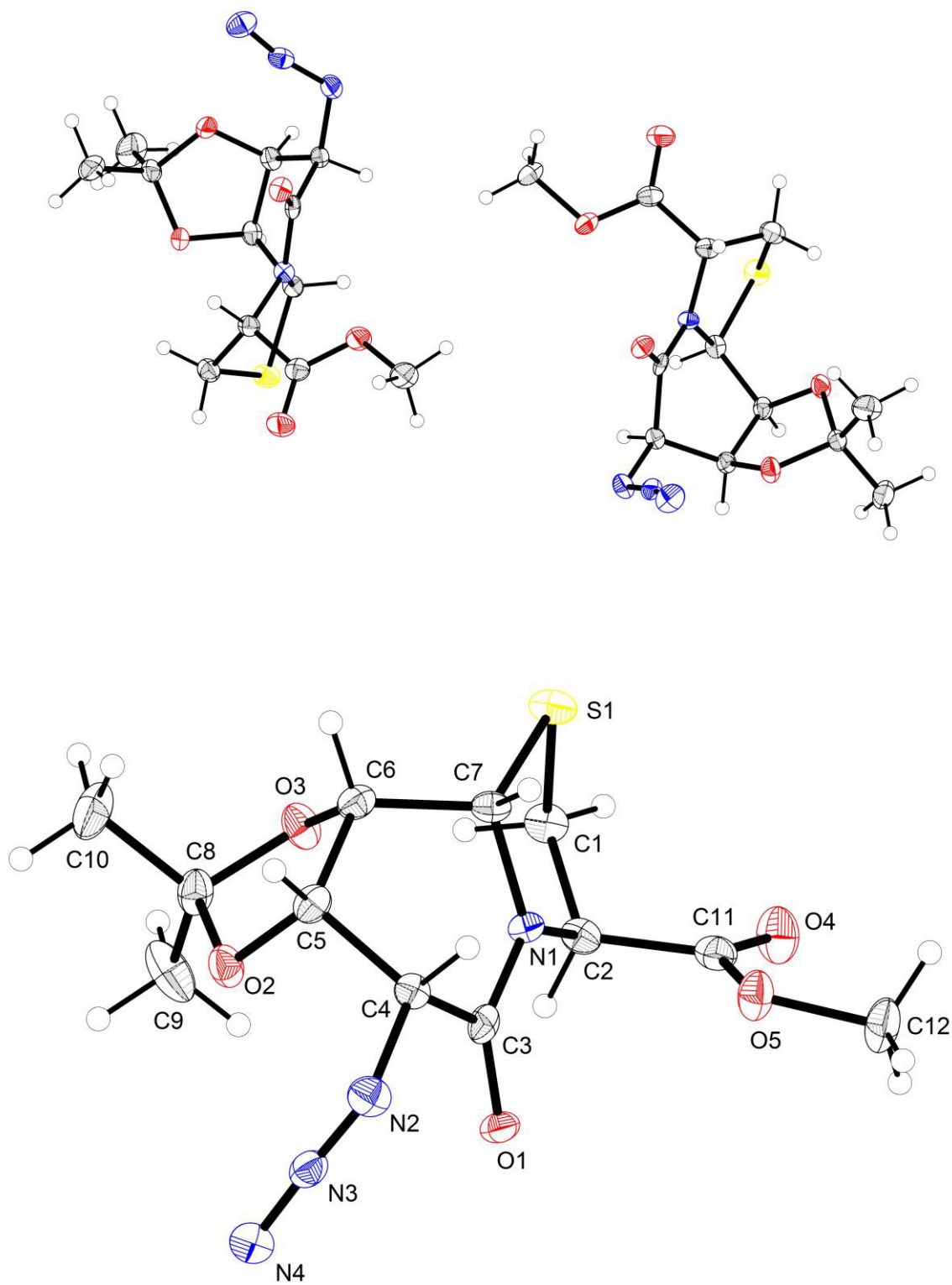
	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H1A	1.9780	0.9830	0.3886	0.025	1
H1B	1.9867	0.9896	0.5449	0.025	1
H2	2.2475	0.9236	0.4342	0.022	1
H4	1.9142	0.7642	0.3108	0.019	1
H5	1.7569	0.7984	0.1203	0.022	1
H6	1.5994	0.8720	0.2241	0.021	1
H7	1.7308	0.8306	0.4196	0.020	1
H9A	2.0603	0.9914	0.0431	0.054	1
H9B	2.1557	0.9423	-0.0496	0.054	1
H9C	2.2108	0.9428	0.1025	0.054	1
H10A	1.6348	0.8910	-0.0146	0.058	1
H10B	1.8010	0.9114	-0.1211	0.058	1
H10C	1.6899	0.9584	-0.0297	0.058	1
H12A	2.3949	0.8428	0.7868	0.044	1
H12B	2.2777	0.7818	0.7752	0.044	1
H12C	2.1596	0.8367	0.8356	0.044	1
H13A	-0.5153	0.5164	0.3577	0.028	1
H13B	-0.5089	0.5081	0.2017	0.028	1
H14	-0.2510	0.5765	0.3036	0.021	1
H16	-0.5926	0.7336	0.4328	0.019	1
H17	-0.7441	0.6991	0.6246	0.020	1
H18	-0.9035	0.6262	0.5200	0.020	1
H19	-0.7752	0.6660	0.3228	0.020	1
H24A	-0.1180	0.6522	-0.0499	0.044	1
H24B	-0.2011	0.7167	-0.0260	0.044	1
H24C	-0.3527	0.6686	-0.0861	0.044	1
H21A	-0.8665	0.6051	0.7575	0.044	1
H21B	-0.6942	0.5922	0.8663	0.044	1
H21C	-0.7948	0.5398	0.7858	0.044	1
H22A	-0.4389	0.5073	0.7039	0.045	1
H22B	-0.3331	0.5579	0.7876	0.045	1
H22C	-0.2932	0.5542	0.6338	0.045	1

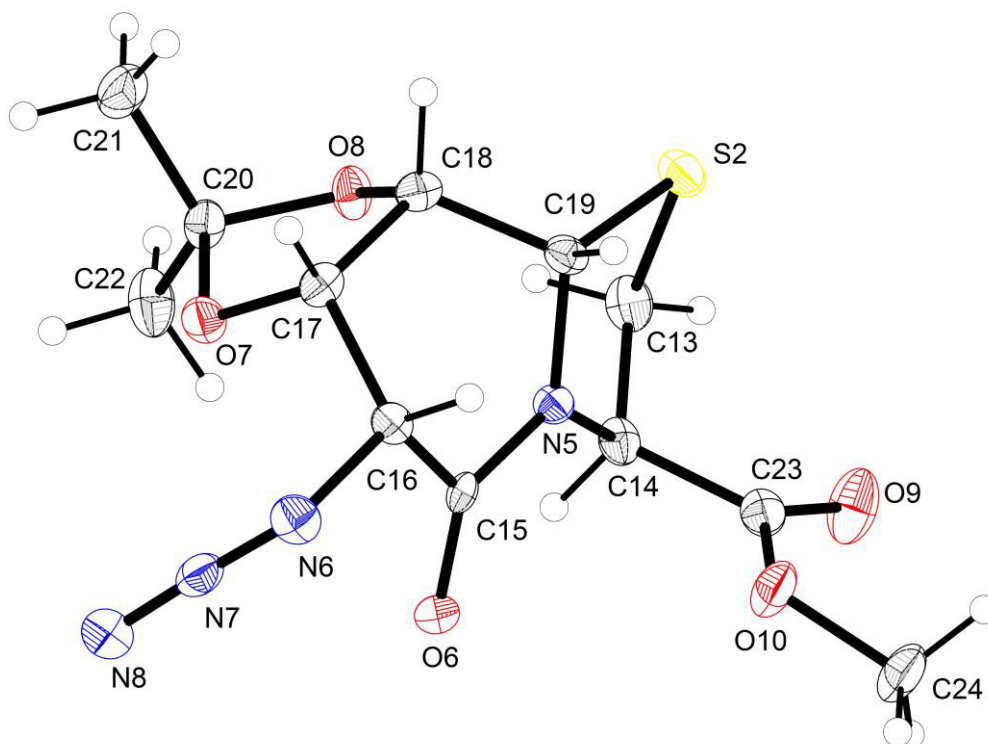
Table 6. Torsion angles [°] for aw090.

S1-C1-C2-N1	38.2(2)	C16-C17-C18-C19	-5.4(3)
S1-C1-C2-C11	-86.7(2)	O8-C18-C19-N5	-62.7(3)
O1-C3-C4-N2	2.1(4)	C17-C18-C19-N5	51.6(3)
N1-C3-C4-N2	-178.1(2)	O8-C18-C19-S2	55.1(3)
O1-C3-C4-C5	-124.9(3)	C17-C18-C19-S2	169.44(18)
N1-C3-C4-C5	55.0(3)	N5-C14-C23-O9	-152.8(3)
N2-C4-C5-O2	-57.5(3)	C13-C14-C23-O9	-33.3(4)
C3-C4-C5-O2	69.1(3)	N5-C14-C23-O10	30.7(3)
N2-C4-C5-C6	-172.8(2)	C13-C14-C23-O10	150.2(2)
C3-C4-C5-C6	-46.2(3)	O1-C3-N1-C2	9.5(4)
O2-C5-C6-O3	-6.6(3)	C4-C3-N1-C2	-170.4(2)
C4-C5-C6-O3	110.8(2)	O1-C3-N1-C7	173.4(2)
O2-C5-C6-C7	-124.0(2)	C4-C3-N1-C7	-6.5(3)
C4-C5-C6-C7	-6.6(3)	C11-C2-N1-C3	-92.0(3)
O3-C6-C7-N1	-61.1(3)	C1-C2-N1-C3	144.6(2)
C5-C6-C7-N1	53.0(3)	C11-C2-N1-C7	103.6(3)
O3-C6-C7-S1	56.8(2)	C1-C2-N1-C7	-19.8(3)
C5-C6-C7-S1	170.90(18)	C6-C7-N1-C3	-48.7(3)
N1-C2-C11-O4	-162.6(3)	S1-C7-N1-C3	-173.30(19)
C1-C2-C11-O4	-42.1(4)	C6-C7-N1-C2	116.0(2)
N1-C2-C11-O5	20.5(3)	S1-C7-N1-C2	-8.6(3)
C1-C2-C11-O5	141.0(2)	C3-C4-N2-N3	-55.4(3)
S2-C13-C14-N5	40.4(2)	C5-C4-N2-N3	69.7(3)
S2-C13-C14-C23	-83.7(2)	O6-C15-N5-C14	7.5(4)
O6-C15-C16-N6	2.5(4)	C16-C15-N5-C14	-171.7(2)
N5-C15-C16-N6	-178.3(2)	O6-C15-N5-C19	173.5(2)
O6-C15-C16-C17	-124.7(3)	C16-C15-N5-C19	-5.7(3)
N5-C15-C16-C17	54.5(3)	C13-C14-N5-C15	144.0(2)
N6-C16-C17-O7	-58.4(3)	C23-C14-N5-C15	-93.1(3)
C15-C16-C17-O7	68.6(3)	C13-C14-N5-C19	-22.6(3)
N6-C16-C17-C18	-173.9(2)	C23-C14-N5-C19	100.4(3)
C15-C16-C17-C18	-46.9(3)	C18-C19-N5-C15	-48.6(3)
O7-C17-C18-O8	-4.6(2)	S2-C19-N5-C15	-172.97(18)
C16-C17-C18-O8	112.4(2)	C18-C19-N5-C14	118.2(2)
O7-C17-C18-C19	-122.4(2)	S2-C19-N5-C14	-6.2(3)

C15-C16-N6-N7	-55.5(3)
C17-C16-N6-N7	69.8(3)
O9-C23-O10-C24	-3.6(4)
C14-C23-O10-C24	172.9(3)
C4-C5-O2-C8	-134.8(2)
C6-C5-O2-C8	-14.7(3)
O3-C8-O2-C5	30.7(3)
C10-C8-O2-C5	-89.0(3)
C9-C8-O2-C5	146.1(2)
O2-C8-O3-C6	-35.3(3)
C10-C8-O3-C6	83.7(3)
C9-C8-O3-C6	-150.7(2)
C7-C6-O3-C8	144.4(2)
C5-C6-O3-C8	25.8(3)
C16-C17-O7-C20	-136.5(2)
C18-C17-O7-C20	-16.0(3)
C19-C18-O8-C20	142.7(2)
C17-C18-O8-C20	23.8(2)
O4-C11-O5-C12	-3.2(4)
C2-C11-O5-C12	173.6(2)
N1-C7-S1-C1	27.20(18)
C6-C7-S1-C1	-93.1(2)
C2-C1-S1-C7	-38.54(19)
C14-C13-S2-C19	-39.3(2)
N5-C19-S2-C13	26.22(18)
C18-C19-S2-C13	-93.7(2)
C18-O8-C20-O7	-34.0(2)
C18-O8-C20-C22	-149.3(2)
C18-O8-C20-C21	84.6(2)
C17-O7-C20-O8	30.6(2)
C17-O7-C20-C22	145.9(2)
C17-O7-C20-C21	-88.3(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:





### Kristalldaten von Verbindung 18:

Table 1. Crystal data and structure refinement for aw091\_0m.

#### Crystal data

Identification code	aw091		
Habitus, colour	block, colorless		
Crystal size	0.229 x 0.203 x 0.107 mm <sup>3</sup>		
Crystal system	Orthorhombic		
Space group	P 21 21 21	Z = 4	
Unit cell dimensions	a = 6.2462(4) Å	α= 90°.	
	b = 9.5487(7) Å	β= 90°.	
	c = 20.1585(15) Å	γ = 90°.	
Volume	1202.32(15) Å <sup>3</sup>		
Cell determination	3780 peaks with Theta 4.72 to 53.92°.		
Empirical formula	C9 H12 N4 O5 S		
Formula weight	288.29		



Density (calculated)	1.593 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.294 mm <sup>-1</sup>
F(000)	600

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.939 to 27.042°.
Index ranges	-7<=h<=7, -11<=k<=12, -25<=l<=22
Data collection software	BRUKER APEX II
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	Bruker APEX II

Solution and refinement:

Reflections collected	8429
Independent reflections	2613 [R(int) = 0.0421]
Completeness to theta = 25.125°	99.8 %
Observed reflections	2328[II > 2(I)]
Reflections used for refinement	2613
Absorption correction	multi-scan
Flack parameter (absolute struct.)	-0.07(5)
Largest diff. peak and hole	0.338 and -0.337 e.Å <sup>-3</sup>
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Treatment of hydrogen atoms	geom, mixed
Programs used	BRUKER APEX II SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	2613 / 0 / 181
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.059
R index (all data)	wR2 = 0.0833
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0354

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for aw091\_0m.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{\text{ij}}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C1	0.3916(5)	0.6328(3)	0.04981(14)	0.0178(6)	1
C2	0.5547(4)	0.5387(3)	0.08493(13)	0.0149(6)	1
C3	0.5318(4)	0.7547(3)	0.15195(12)	0.0152(6)	1
C4	0.5328(4)	0.7974(3)	0.22443(13)	0.0158(6)	1
C5	0.7630(5)	0.7896(3)	0.24871(12)	0.0161(6)	1
C6	0.8589(4)	0.6405(3)	0.24093(13)	0.0165(6)	1
C7	0.7677(4)	0.5553(3)	0.18394(13)	0.0139(5)	1
C8	0.7441(5)	0.5087(3)	0.03948(12)	0.0144(5)	1
C9	0.8761(6)	0.3650(4)	-0.04570(16)	0.0284(8)	1
N1	0.6300(4)	0.6167(3)	0.14276(11)	0.0133(5)	1
N2	0.8365(4)	0.5536(3)	0.30092(12)	0.0198(6)	1
N3	0.9836(4)	0.5710(3)	0.34179(12)	0.0211(6)	1
N4	1.1056(4)	0.5734(3)	0.38316(14)	0.0317(7)	1
O1	0.7075(3)	0.3970(2)	0.00227(10)	0.0211(5)	1
O2	0.9014(3)	0.5809(2)	0.03634(10)	0.0201(5)	1
O3	0.8262(3)	0.4331(2)	0.17459(10)	0.0174(5)	1
O4	0.7694(4)	0.8358(2)	0.31538(10)	0.0208(5)	1
O5	0.3977(3)	0.7071(2)	0.26140(10)	0.0200(5)	1
S1	0.26896(10)	0.73611(8)	0.11482(3)	0.01814(18)	1

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for aw091\_0m.

C1-C2	1.532(4)	C2-C1-H1B	110.7
C1-S1	1.810(3)	S1-C1-H1B	110.7
C1-H1A	0.9900	H1A-C1-H1B	108.8
C1-H1B	0.9900	N1-C2-C8	109.0(2)
C2-N1	1.461(3)	N1-C2-C1	106.5(2)
C2-C8	1.524(4)	C8-C2-C1	110.4(2)
C2-H2	1.0000	N1-C2-H2	110.3
C3-N1	1.465(4)	C8-C2-H2	110.3
C3-C4	1.517(4)	C1-C2-H2	110.3
C3-S1	1.813(3)	N1-C3-C4	111.2(2)
C3-H3	1.0000	N1-C3-S1	103.82(17)
C4-O5	1.418(3)	C4-C3-S1	115.31(18)
C4-C5	1.521(4)	N1-C3-H3	108.8
C4-H4	1.0000	C4-C3-H3	108.8
C5-O4	1.415(3)	S1-C3-H3	108.8
C5-C6	1.552(4)	O5-C4-C3	109.9(2)
C5-H5	1.0000	O5-C4-C5	111.3(2)
C6-N2	1.473(4)	C3-C4-C5	107.5(2)
C6-C7	1.519(4)	O5-C4-H4	109.4
C6-H6	1.0000	C3-C4-H4	109.4
C7-O3	1.237(3)	C5-C4-H4	109.4
C7-N1	1.331(3)	O4-C5-C4	108.5(2)
C8-O2	1.202(4)	O4-C5-C6	111.8(2)
C8-O1	1.324(3)	C4-C5-C6	112.2(2)
C9-O1	1.462(4)	O4-C5-H5	108.1
C9-H9A	0.9800	C4-C5-H5	108.1
C9-H9B	0.9800	C6-C5-H5	108.1
C9-H9C	0.9800	N2-C6-C7	106.5(2)
N2-N3	1.245(3)	N2-C6-C5	113.4(2)
N3-N4	1.130(3)	C7-C6-C5	115.0(2)
O4-H04	0.87(4)	N2-C6-H6	107.2
O5-H05	0.77(4)	C7-C6-H6	107.2
		C5-C6-H6	107.2
C2-C1-S1	105.45(18)	O3-C7-N1	120.7(3)
C2-C1-H1A	110.7	O3-C7-C6	120.7(2)
S1-C1-H1A	110.7	N1-C7-C6	118.6(2)

O2-C8-O1	125.0(3)	C7-N1-C2	118.8(2)
O2-C8-C2	124.0(2)	C7-N1-C3	126.0(2)
O1-C8-C2	111.0(3)	C2-N1-C3	115.1(2)
O1-C9-H9A	109.5	N3-N2-C6	113.5(2)
O1-C9-H9B	109.5	N4-N3-N2	171.4(3)
H9A-C9-H9B	109.5	C8-O1-C9	114.7(2)
O1-C9-H9C	109.5	C5-O4-H04	104(3)
H9A-C9-H9C	109.5	C4-O5-H05	102(3)
H9B-C9-H9C	109.5	C1-S1-C3	88.21(12)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for aw091\_0m.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[ h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C1	0.0135(13)	0.0266(17)	0.0132(13)	0.0001(12)	-0.0011(11)	0.0025(12)
C2	0.0143(13)	0.0174(14)	0.0129(13)	0.0005(11)	-0.0018(10)	-0.0013(12)
C3	0.0147(12)	0.0165(14)	0.0145(13)	0.0025(11)	-0.0007(9)	0.0020(12)
C4	0.0168(13)	0.0127(13)	0.0177(14)	-0.0004(12)	0.0004(11)	-0.0017(11)
C5	0.0164(13)	0.0169(14)	0.0149(13)	0.0004(11)	-0.0009(11)	-0.0057(12)
C6	0.0158(14)	0.0180(15)	0.0156(14)	0.0034(12)	-0.0020(11)	-0.0025(12)
C7	0.0103(12)	0.0173(13)	0.0141(12)	0.0023(11)	0.0014(10)	-0.0018(12)
C8	0.0165(13)	0.0154(13)	0.0113(12)	0.0023(11)	-0.0027(11)	0.0036(12)
C9	0.0307(17)	0.0326(19)	0.0219(15)	-0.0090(15)	0.0018(14)	0.0124(15)
N1	0.0142(11)	0.0136(12)	0.0122(11)	-0.0001(9)	-0.0026(9)	0.0004(10)
N2	0.0227(13)	0.0225(13)	0.0143(12)	0.0011(10)	-0.0033(10)	-0.0024(11)
N3	0.0229(13)	0.0266(14)	0.0138(12)	0.0003(11)	-0.0001(10)	0.0056(11)
N4	0.0269(14)	0.0487(19)	0.0195(13)	0.0045(14)	-0.0066(12)	0.0017(13)
O1	0.0256(11)	0.0196(11)	0.0182(10)	-0.0054(8)	0.0017(8)	0.0006(9)
O2	0.0163(10)	0.0263(12)	0.0177(10)	-0.0017(9)	0.0003(8)	-0.0033(9)
O3	0.0207(11)	0.0141(11)	0.0174(10)	0.0010(8)	-0.0007(8)	0.0025(8)
O4	0.0220(11)	0.0230(11)	0.0174(10)	-0.0052(8)	-0.0011(9)	-0.0085(10)
O5	0.0183(10)	0.0270(13)	0.0148(10)	-0.0029(9)	0.0040(8)	-0.0062(9)
S1	0.0131(3)	0.0267(4)	0.0147(3)	-0.0001(3)	-0.0004(2)	0.0040(3)

Table 5. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for aw091\_0m.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H1A	0.2827	0.5757	0.0265	0.021	1
H1B	0.4636	0.6941	0.0171	0.021	1
H2	0.4855	0.4491	0.0991	0.018	1
H3	0.6153	0.8252	0.1260	0.018	1
H4	0.4800	0.8958	0.2286	0.019	1
H5	0.8508	0.8555	0.2214	0.019	1
H6	1.0156	0.6519	0.2324	0.020	1
H9A	0.9017	0.4470	-0.0738	0.043	1
H9B	0.8316	0.2859	-0.0734	0.043	1
H9C	1.0080	0.3407	-0.0220	0.043	1
H04	0.890(6)	0.881(4)	0.3186(19)	0.033(10)	1
H05	0.350(6)	0.757(5)	0.287(2)	0.041(12)	1

Table 6. Torsion angles [°] for aw091\_0m.

S1-C1-C2-N1	-30.7(3)	O2-C8-O1-C9	-0.5(4)
S1-C1-C2-C8	-148.9(2)	C2-C8-O1-C9	176.7(2)
N1-C3-C4-O5	-66.1(3)	C2-C1-S1-C3	41.0(2)
S1-C3-C4-O5	51.7(3)	N1-C3-S1-C1	-39.29(18)
N1-C3-C4-C5	55.2(3)	C4-C3-S1-C1	-161.2(2)
S1-C3-C4-C5	173.01(18)		
O5-C4-C5-O4	-62.5(3)		
C3-C4-C5-O4	177.1(2)		
O5-C4-C5-C6	61.5(3)		
C3-C4-C5-C6	-58.9(3)		
O4-C5-C6-N2	28.6(3)		
C4-C5-C6-N2	-93.5(3)		
O4-C5-C6-C7	151.5(2)		
C4-C5-C6-C7	29.3(3)		
N2-C6-C7-O3	-50.7(3)		
C5-C6-C7-O3	-177.2(2)		
N2-C6-C7-N1	131.9(2)		
C5-C6-C7-N1	5.4(4)		
N1-C2-C8-O2	-27.5(4)		
C1-C2-C8-O2	89.1(3)		
N1-C2-C8-O1	155.3(2)		
C1-C2-C8-O1	-88.1(3)		
O3-C7-N1-C2	-2.1(4)		
C6-C7-N1-C2	175.3(2)		
O3-C7-N1-C3	173.3(2)		
C6-C7-N1-C3	-9.3(4)		
C8-C2-N1-C7	-63.8(3)		
C1-C2-N1-C7	177.1(2)		
C8-C2-N1-C3	120.3(2)		
C1-C2-N1-C3	1.2(3)		
C4-C3-N1-C7	-22.4(4)		
S1-C3-N1-C7	-147.0(2)		
C4-C3-N1-C2	153.2(2)		
S1-C3-N1-C2	28.6(3)		
C7-C6-N2-N3	146.8(2)		
C5-C6-N2-N3	-85.8(3)		

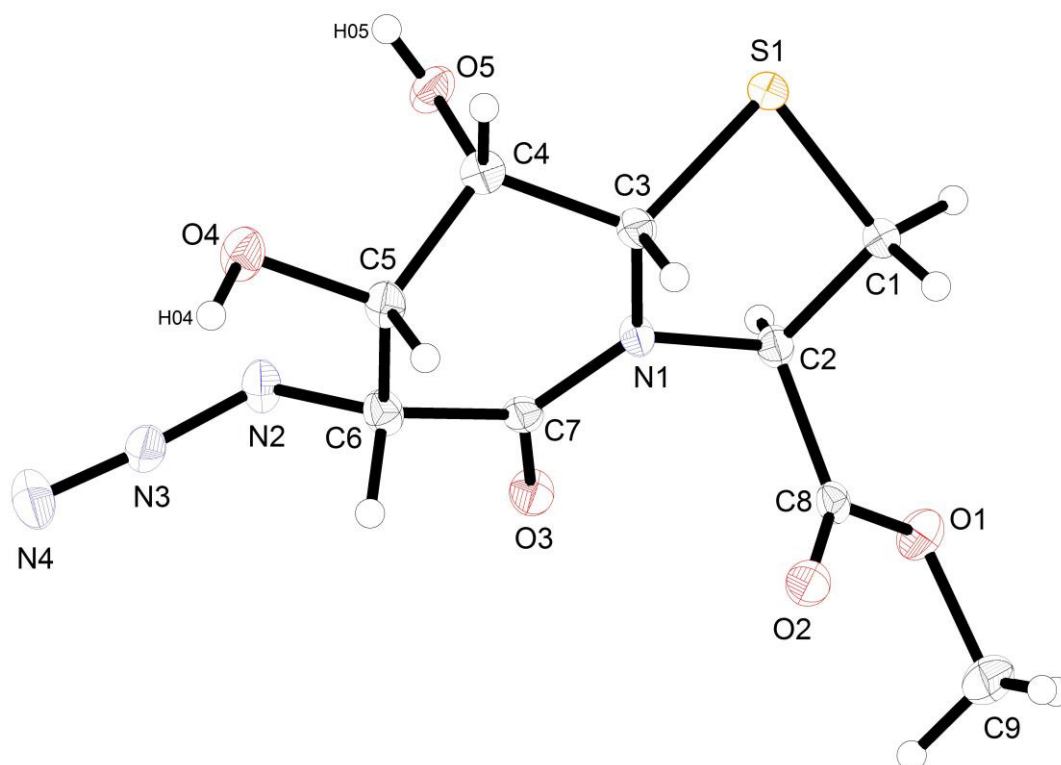
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for aw091\_0m [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O4-H04...O3#1	0.87(4)	1.85(4)	2.699(3)	166(4)
O5-H05...O3#2	0.77(4)	2.15(5)	2.878(3)	158(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-x+2, y+1/2, -z+1/2$  #2  $-x+1, y+1/2, -z+1/2$





## Kristalldaten von Verbindung F6:

Table 1. Crystal data and structure refinement for awmj14\_0m.

### Crystal data

Identification code	shelx	
Habitus, colour	plate, colourless	
Crystal size	0.395 x 0.109 x 0.062 mm <sup>3</sup>	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 21 21 21	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 5.5868(4) Å	α = 90°.
	b = 6.1938(4) Å	β = 90°.
	c = 31.330(2) Å	γ = 90°.
Volume	1084.14(13) Å <sup>3</sup>	
Cell determination	3759 peaks with Theta 3.4 to 27.8°.	
Empirical formula	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N O <sub>6</sub> S	
Formula weight	263.26	
Density (calculated)	1.613 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.317 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	552	

### Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.600 to 27.839°.
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -8 ≤ k ≤ 5, -35 ≤ l ≤ 41
Data collection software	BRUKER APEX II
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	Bruker APEX II

### Solution and refinement:

Reflections collected	6562
Independent reflections	2575 [R(int) = 0.0229]

Completeness to $\theta = 25.000^\circ$	99.8 %
Observed reflections	2406[ $I > 2(I)$ ]
Reflections used for refinement	2575
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.98 and 0.92
Flack parameter (absolute struct.)	0.05(3)
Largest diff. peak and hole	0.304 and -0.173 e.Å <sup>-3</sup>
Solution	direct / difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on $F^2$
Treatment of hydrogen atoms	mixed, mixed
Programs used	BRUKER APEX II SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	2575 / 0 / 167
Goodness-of-fit on $F^2$	1.059
R index (all data)	wR2 = 0.0610
R index conventional [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0267

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for awmj14\_0m.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C1	0.1584(4)	0.1667(3)	0.15155(7)	0.0167(5)	1
C2	0.0545(4)	0.3882(3)	0.16131(6)	0.0127(4)	1
C3	-0.0637(4)	0.6734(3)	0.11127(6)	0.0111(4)	1
C4	-0.0025(3)	0.7711(3)	0.06809(6)	0.0111(4)	1
C5	0.0094(3)	0.5864(3)	0.03614(6)	0.0111(4)	1
C6	0.2220(4)	0.4360(3)	0.04773(6)	0.0112(4)	1
C7	0.2910(3)	0.4595(3)	0.09546(6)	0.0116(4)	1
C8	0.1808(4)	0.5075(3)	0.19763(6)	0.0132(4)	1
C9	0.3001(4)	0.4833(4)	0.26944(6)	0.0229(5)	1
N1	0.0789(3)	0.5079(3)	0.12176(5)	0.0108(3)	1
O3	-0.2119(2)	0.4736(2)	0.03943(5)	0.0144(3)	1
O1	-0.2365(2)	0.7369(2)	0.13211(4)	0.0135(3)	1
O2	-0.1754(3)	0.9293(2)	0.05699(5)	0.0147(3)	1
O4	0.1705(3)	0.2217(2)	0.03529(4)	0.0135(3)	1
O5	0.2571(3)	0.6874(2)	0.19505(5)	0.0204(3)	1
O6	0.1882(3)	0.3835(2)	0.23249(4)	0.0188(3)	1
S1	0.42686(10)	0.22378(9)	0.12053(2)	0.01650(13)	1

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for awmj14\_0m.

C1-C2	1.520(3)	S1-C1-H1B	110.9
C1-S1	1.822(2)	H1A-C1-H1B	108.9
C1-H1A	0.9900	N1-C2-C1	104.69(15)
C1-H1B	0.9900	N1-C2-C8	110.18(16)
C2-N1	1.451(2)	C1-C2-C8	114.18(17)
C2-C8	1.529(3)	N1-C2-H2	109.2
C2-H2	1.0000	C1-C2-H2	109.2
C3-O1	1.230(2)	C8-C2-H2	109.2
C3-N1	1.339(2)	O1-C3-N1	125.55(17)
C3-C4	1.521(3)	O1-C3-C4	121.41(17)
C4-O2	1.419(2)	N1-C3-C4	112.91(16)
C4-C5	1.522(3)	O2-C4-C3	109.87(15)
C4-H4	1.0000	O2-C4-C5	112.81(15)
C5-O3	1.424(2)	C3-C4-C5	107.20(16)
C5-C6	1.552(3)	O2-C4-H4	109.0
C5-H5	1.0000	C3-C4-H4	109.0
C6-O4	1.413(3)	C5-C4-H4	109.0
C6-C7	1.551(3)	O3-C5-C4	106.46(15)
C6-H6	1.0000	O3-C5-C6	110.68(16)
C7-N1	1.474(2)	C4-C5-C6	109.31(15)
C7-S1	1.823(2)	O3-C5-H5	110.1
C7-H7	1.0000	C4-C5-H5	110.1
C8-O5	1.196(3)	C6-C5-H5	110.1
C8-O6	1.336(2)	O4-C6-C7	113.87(16)
C9-O6	1.454(2)	O4-C6-C5	110.07(15)
C9-H9A	0.9800	C7-C6-C5	111.06(15)
C9-H9B	0.9800	O4-C6-H6	107.2
C9-H9C	0.9800	C7-C6-H6	107.2
O3-H03	0.84(3)	C5-C6-H6	107.2
O2-H02	0.81(3)	N1-C7-C6	111.00(15)
O4-H04	0.82(3)	N1-C7-S1	104.89(13)
		C6-C7-S1	116.33(14)
C2-C1-S1	104.27(14)	N1-C7-H7	108.1
C2-C1-H1A	110.9	C6-C7-H7	108.1
S1-C1-H1A	110.9	S1-C7-H7	108.1
C2-C1-H1B	110.9	O5-C8-O6	125.45(19)

O5-C8-C2	124.36(18)	C3-N1-C2	123.03(16)
O6-C8-C2	110.18(17)	C3-N1-C7	119.79(16)
O6-C9-H9A	109.5	C2-N1-C7	116.68(16)
O6-C9-H9B	109.5	C5-O3-H03	107.8(17)
H9A-C9-H9B	109.5	C4-O2-H02	107(2)
O6-C9-H9C	109.5	C6-O4-H04	111(2)
H9A-C9-H9C	109.5	C8-O6-C9	114.86(17)
H9B-C9-H9C	109.5	C1-S1-C7	92.43(9)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for awmj14\_0m.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C1	0.0231(11)	0.0116(11)	0.0155(10)	0.0010(8)	-0.0033(8)	-0.0013(9)
C2	0.0154(10)	0.0124(10)	0.0102(8)	0.0023(7)	-0.0019(8)	-0.0023(9)
C3	0.0130(9)	0.0096(9)	0.0106(9)	-0.0037(7)	-0.0030(7)	-0.0034(8)
C4	0.0112(8)	0.0091(9)	0.0130(8)	0.0005(8)	-0.0011(7)	0.0006(8)
C5	0.0108(9)	0.0134(10)	0.0091(8)	-0.0001(8)	0.0001(7)	-0.0001(8)
C6	0.0124(9)	0.0106(9)	0.0106(9)	-0.0014(7)	0.0011(7)	-0.0004(8)
C7	0.0112(9)	0.0106(10)	0.0129(9)	0.0000(8)	-0.0010(7)	0.0027(8)
C8	0.0143(9)	0.0135(10)	0.0117(9)	-0.0005(8)	0.0005(8)	0.0013(9)
C9	0.0299(13)	0.0281(13)	0.0106(9)	-0.0032(9)	-0.0067(9)	0.0053(11)
N1	0.0126(8)	0.0114(8)	0.0085(7)	0.0004(6)	0.0000(7)	0.0004(7)
O3	0.0107(7)	0.0182(8)	0.0142(7)	-0.0068(6)	-0.0011(6)	-0.0014(6)
O1	0.0140(7)	0.0137(7)	0.0128(6)	-0.0023(6)	0.0012(5)	0.0003(6)
O2	0.0161(7)	0.0145(7)	0.0134(7)	0.0013(6)	-0.0001(6)	0.0050(7)
O4	0.0138(7)	0.0112(7)	0.0155(6)	-0.0040(6)	0.0022(6)	-0.0003(7)
O5	0.0281(8)	0.0143(8)	0.0188(7)	-0.0003(6)	-0.0058(6)	-0.0041(7)
O6	0.0278(8)	0.0187(8)	0.0098(6)	0.0023(6)	-0.0043(6)	-0.0017(7)
S1	0.0182(2)	0.0147(2)	0.0165(2)	-0.0007(2)	-0.0037(2)	0.0061(2)

Table 5. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for awmj14\_0m.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H1A	0.0439	0.0786	0.1348	0.020	1
H1B	0.1987	0.0888	0.1782	0.020	1
H2	-0.1192	0.3728	0.1684	0.015	1
H4	0.1583	0.8414	0.0699	0.013	1
H5	0.0301	0.6444	0.0066	0.013	1
H6	0.3629	0.4848	0.0306	0.013	1
H7	0.4053	0.5830	0.0981	0.014	1
H9A	0.4713	0.5034	0.2639	0.034	1
H9B	0.2790	0.3899	0.2944	0.034	1
H9C	0.2254	0.6237	0.2749	0.034	1
H03	-0.236(4)	0.411(4)	0.0162(8)	0.019(7)	1
H04	0.038(5)	0.186(4)	0.0438(8)	0.034(8)	1
H02	-0.268(5)	0.937(5)	0.0768(9)	0.030(8)	1

Table 6. Torsion angles [°] for awmj14\_0m.

S1-C1-C2-N1	42.16(17)	C2-C1-S1-C7	-33.75(14)
S1-C1-C2-C8	-78.41(17)	N1-C7-S1-C1	15.30(13)
O1-C3-C4-O2	-2.3(2)	C6-C7-S1-C1	-107.74(15)
N1-C3-C4-O2	173.80(15)		
O1-C3-C4-C5	-125.18(19)		
N1-C3-C4-C5	50.9(2)		
O2-C4-C5-O3	-67.1(2)		
C3-C4-C5-O3	54.00(19)		
O2-C4-C5-C6	173.34(15)		
C3-C4-C5-C6	-65.59(19)		
O3-C5-C6-O4	32.8(2)		
C4-C5-C6-O4	149.71(16)		
O3-C5-C6-C7	-94.26(19)		
C4-C5-C6-C7	22.7(2)		
O4-C6-C7-N1	-92.5(2)		
C5-C6-C7-N1	32.5(2)		
O4-C6-C7-S1	27.3(2)		
C5-C6-C7-S1	152.26(14)		
N1-C2-C8-O5	10.2(3)		
C1-C2-C8-O5	127.6(2)		
N1-C2-C8-O6	-171.14(16)		
C1-C2-C8-O6	-53.7(2)		
O1-C3-N1-C2	-3.8(3)		
C4-C3-N1-C2	-179.66(16)		
O1-C3-N1-C7	-175.40(18)		
C4-C3-N1-C7	8.7(2)		
C1-C2-N1-C3	154.16(17)		
C8-C2-N1-C3	-82.6(2)		
C1-C2-N1-C7	-34.0(2)		
C8-C2-N1-C7	89.2(2)		
C6-C7-N1-C3	-52.7(2)		
S1-C7-N1-C3	-179.14(14)		
C6-C7-N1-C2	135.14(17)		
S1-C7-N1-C2	8.73(19)		
O5-C8-O6-C9	0.0(3)		
C2-C8-O6-C9	-178.67(17)		

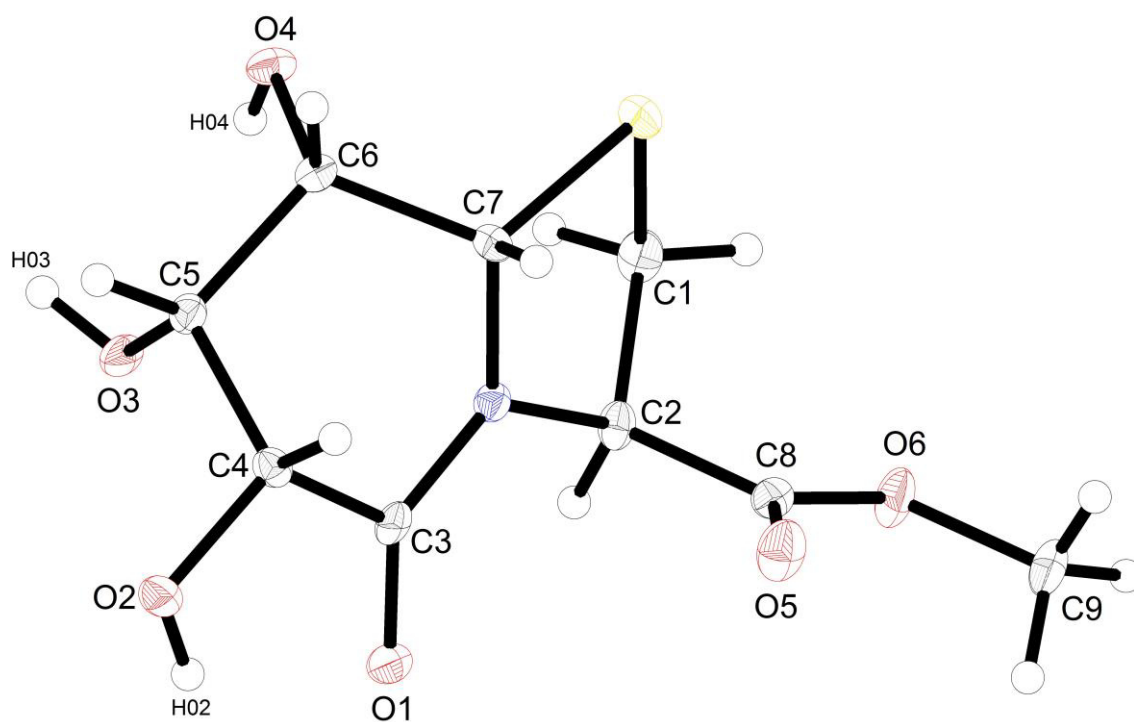
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for awmj14\_0m [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O3-H03...O4#1	0.84(3)	1.88(3)	2.716(2)	173(2)
O4-H04...O2#2	0.82(3)	2.03(3)	2.735(2)	144(3)
O2-H02...O1	0.81(3)	2.14(3)	2.660(2)	122(3)
O4-H04...O3	0.82(3)	2.27(3)	2.649(2)	109(2)
O2-H02...S1#3	0.81(3)	2.82(3)	3.4965(16)	143(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $x-1/2, -y+1/2, -z$  #2  $x, y-1, z$  #3  $x-1, y+1, z$





## Kristalldaten von Verbindung 26:

Table 1. Crystal data and structure refinement for awmj04.

### Crystal data

Identification code	shelx	
Habitus, colour	needle, colourless	
Crystal size	0.312 x 0.096 x 0.051 mm <sup>3</sup>	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 21 21 21	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 6.4115(6) Å	α = 90°.
	b = 11.7145(12) Å	β = 90°.
	c = 16.3996(12) Å	γ = 90°.
Volume	1231.73(19) Å <sup>3</sup>	
Cell determination	120 peaks with Theta 7.5 to 24.9°.	
Empirical formula	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	
Formula weight	288.29	
Density (calculated)	1.555 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.287 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	600	

### Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.484 to 27.432°.
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -15 ≤ k ≤ 15, -21 ≤ l ≤ 21
Data collection software	BRUKER APEX II
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	Bruker APEX II

### Solution and refinement:

Reflections collected	16414
Independent reflections	2808 [R(int) = 0.0350]

Completeness to $\theta = 25.125^\circ$	99.9 %
Observed reflections	2640[ $I > 2(I)$ ]
Reflections used for refinement	2808
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.99 and 0.94
Flack parameter (absolute struct.)	-0.03(3)
Largest diff. peak and hole	0.214 and -0.200 e. $\text{\AA}^{-3}$
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on $F^2$
Treatment of hydrogen atoms	mixed, mixed
Programs used	BRUKER APEX II SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	2808 / 0 / 179
Goodness-of-fit on $F^2$	1.064
R index (all data)	$wR2 = 0.0579$
R index conventional [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0246$

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for awmj04.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{\text{ij}}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C1	0.0241(3)	0.49233(15)	0.13133(11)	0.0146(4)	1
C2	0.2581(3)	0.48211(15)	0.14949(11)	0.0117(4)	1
C3	0.5046(3)	0.63520(14)	0.18063(10)	0.0111(3)	1
C4	0.5600(3)	0.75832(15)	0.16147(11)	0.0118(4)	1
C5	0.3644(3)	0.83473(15)	0.17116(11)	0.0116(4)	1
C6	0.1712(3)	0.77912(15)	0.13136(11)	0.0112(4)	1
C7	0.2297(3)	0.67284(15)	0.08205(11)	0.0115(4)	1
C8	0.3761(3)	0.39604(16)	0.09705(11)	0.0134(4)	1
C9	0.4041(4)	0.20020(19)	0.06382(15)	0.0264(5)	1
N1	0.3422(2)	0.59621(13)	0.13758(9)	0.0110(3)	1
N2	0.0588(3)	0.85694(14)	0.07534(10)	0.0158(3)	1
N3	-0.0081(3)	0.94459(13)	0.10888(9)	0.0170(3)	1
N4	-0.0752(3)	1.02771(16)	0.13247(12)	0.0299(5)	1
O1	0.60063(19)	0.57979(11)	0.23248(8)	0.0153(3)	1
O2	0.7257(2)	0.79615(12)	0.21072(9)	0.0151(3)	1
O3	0.3216(2)	0.85088(12)	0.25516(8)	0.0162(3)	1
O4	0.5271(2)	0.41807(12)	0.05696(8)	0.0210(3)	1
O5	0.2923(2)	0.29186(12)	0.10511(9)	0.0189(3)	1
S1	0.00854(7)	0.59005(4)	0.04531(3)	0.01525(11)	1

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for awmj04.

C1-C2	1.534(3)	C2-C1-H12	110.8
C1-S1	1.8195(18)	S1-C1-H12	110.8
C1-H1	0.9900	H1-C1-H12	108.9
C1-H12	0.9900	N1-C2-C8	110.35(15)
C2-N1	1.455(2)	N1-C2-C1	105.35(14)
C2-C8	1.526(3)	C8-C2-C1	115.26(15)
C2-H2	1.0000	N1-C2-H2	108.6
C3-O1	1.234(2)	C8-C2-H2	108.6
C3-N1	1.338(2)	C1-C2-H2	108.6
C3-C4	1.518(2)	O1-C3-N1	124.89(16)
C4-O2	1.406(2)	O1-C3-C4	121.71(17)
C4-C5	1.549(2)	N1-C3-C4	113.39(15)
C4-H4	1.0000	O2-C4-C3	110.93(15)
C5-O3	1.417(2)	O2-C4-C5	111.76(14)
C5-C6	1.544(2)	C3-C4-C5	109.77(15)
C5-H5	1.0000	O2-C4-H4	108.1
C6-N2	1.481(2)	C3-C4-H4	108.1
C6-C7	1.531(2)	C5-C4-H4	108.1
C6-H6	1.0000	O3-C5-C6	108.18(15)
C7-N1	1.468(2)	O3-C5-C4	109.49(14)
C7-S1	1.8206(19)	C6-C5-C4	111.24(14)
C7-H7	1.0000	O3-C5-H5	109.3
C8-O4	1.199(2)	C6-C5-H5	109.3
C8-O5	1.340(2)	C4-C5-H5	109.3
C9-O5	1.458(2)	N2-C6-C7	106.99(15)
C9-H91	0.9800	N2-C6-C5	113.13(15)
C9-H92	0.9800	C7-C6-C5	111.70(15)
C9-H93	0.9800	N2-C6-H6	108.3
N2-N3	1.241(2)	C7-C6-H6	108.3
N3-N4	1.133(2)	C5-C6-H6	108.3
O2-H02	0.80(3)	N1-C7-C6	106.86(14)
O3-H03	0.84(3)	N1-C7-S1	105.21(12)
		C6-C7-S1	114.65(12)
C2-C1-S1	104.67(12)	N1-C7-H7	110.0
C2-C1-H1	110.8	C6-C7-H7	110.0
S1-C1-H1	110.8	S1-C7-H7	110.0

O4-C8-O5	125.04(17)	C3-N1-C2	122.09(15)
O4-C8-C2	124.56(18)	C3-N1-C7	120.05(15)
O5-C8-C2	110.34(15)	C2-N1-C7	117.58(14)
O5-C9-H91	109.5	N3-N2-C6	113.72(16)
O5-C9-H92	109.5	N4-N3-N2	173.6(2)
H91-C9-H92	109.5	C4-O2-H02	103.8(18)
O5-C9-H93	109.5	C5-O3-H03	104.7(17)
H91-C9-H93	109.5	C8-O5-C9	115.32(15)
H92-C9-H93	109.5	C1-S1-C7	92.05(8)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for awmj04.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[ h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C1	0.0127(9)	0.0135(9)	0.0175(8)	0.0019(7)	0.0011(8)	-0.0006(8)
C2	0.0126(9)	0.0089(8)	0.0135(8)	0.0007(7)	0.0012(7)	-0.0006(7)
C3	0.0109(8)	0.0115(8)	0.0107(7)	-0.0012(6)	0.0023(8)	0.0009(8)
C4	0.0107(8)	0.0129(9)	0.0117(8)	-0.0014(7)	-0.0001(7)	-0.0015(7)
C5	0.0126(8)	0.0095(8)	0.0129(8)	0.0000(7)	0.0004(7)	0.0009(7)
C6	0.0120(8)	0.0089(8)	0.0127(8)	0.0018(7)	-0.0006(7)	0.0006(7)
C7	0.0113(8)	0.0108(8)	0.0122(8)	0.0008(7)	-0.0008(7)	0.0002(7)
C8	0.0145(9)	0.0136(9)	0.0122(8)	0.0008(7)	-0.0038(7)	0.0012(7)
C9	0.0282(11)	0.0152(10)	0.0359(13)	-0.0111(9)	0.0028(10)	0.0022(9)
N1	0.0113(7)	0.0090(7)	0.0128(7)	0.0012(6)	-0.0010(6)	0.0008(6)
N2	0.0180(8)	0.0130(8)	0.0163(7)	0.0000(6)	-0.0035(7)	0.0054(6)
N3	0.0167(8)	0.0146(8)	0.0198(8)	0.0034(6)	-0.0022(7)	0.0007(7)
N4	0.0386(11)	0.0173(9)	0.0338(10)	0.0000(8)	0.0016(9)	0.0106(8)
O1	0.0139(6)	0.0149(6)	0.0170(6)	0.0016(5)	-0.0024(5)	0.0022(6)
O2	0.0121(6)	0.0158(7)	0.0175(7)	-0.0001(6)	-0.0015(6)	-0.0032(6)
O3	0.0184(7)	0.0163(7)	0.0140(6)	-0.0056(6)	0.0019(5)	-0.0005(6)
O4	0.0224(7)	0.0179(7)	0.0228(7)	0.0007(5)	0.0090(6)	0.0017(6)
O5	0.0193(7)	0.0098(6)	0.0275(8)	-0.0053(6)	0.0020(6)	-0.0009(6)
S1	0.0159(2)	0.0134(2)	0.0165(2)	-0.00025(17)	-0.00588(19)	-0.0012(2)

Table 5. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for awmj04.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H1	-0.0517	0.5233	0.1790	0.017	1
H12	-0.0357	0.4170	0.1170	0.017	1
H2	0.2760	0.4606	0.2081	0.014	1
H4	0.6061	0.7623	0.1033	0.014	1
H5	0.3910	0.9105	0.1451	0.014	1
H6	0.0730	0.7556	0.1757	0.013	1
H7	0.3217	0.6946	0.0353	0.014	1
H91	0.3206	0.1302	0.0657	0.040	1
H92	0.5380	0.1872	0.0911	0.040	1
H93	0.4288	0.2217	0.0069	0.040	1
H02	0.717(4)	0.757(2)	0.2505(16)	0.023	1
H03	0.356(4)	0.919(2)	0.2645(15)	0.023	1

Table 6. Torsion angles [°] for awmj04.

S1-C1-C2-N1	38.60(16)	O4-C8-O5-C9	2.8(3)
S1-C1-C2-C8	-83.30(16)	C2-C8-O5-C9	-174.43(16)
O1-C3-C4-O2	-1.0(2)	C2-C1-S1-C7	-34.84(13)
N1-C3-C4-O2	177.58(14)	N1-C7-S1-C1	20.72(13)
O1-C3-C4-C5	-125.01(19)	C6-C7-S1-C1	-96.36(14)
N1-C3-C4-C5	53.58(19)		
O2-C4-C5-O3	-48.7(2)		
C3-C4-C5-O3	74.80(18)		
O2-C4-C5-C6	-168.22(14)		
C3-C4-C5-C6	-44.71(19)		
O3-C5-C6-N2	110.35(17)		
C4-C5-C6-N2	-129.36(16)		
O3-C5-C6-C7	-128.86(15)		
C4-C5-C6-C7	-8.6(2)		
N2-C6-C7-N1	179.65(15)		
C5-C6-C7-N1	55.35(18)		
N2-C6-C7-S1	-64.21(17)		
C5-C6-C7-S1	171.49(12)		
N1-C2-C8-O4	5.6(2)		
C1-C2-C8-O4	124.78(19)		
N1-C2-C8-O5	-177.10(15)		
C1-C2-C8-O5	-57.9(2)		
O1-C3-N1-C2	1.4(3)		
C4-C3-N1-C2	-177.11(15)		
O1-C3-N1-C7	175.21(17)		
C4-C3-N1-C7	-3.3(2)		
C8-C2-N1-C3	-86.6(2)		
C1-C2-N1-C3	148.40(16)		
C8-C2-N1-C7	99.48(17)		
C1-C2-N1-C7	-25.5(2)		
C6-C7-N1-C3	-51.9(2)		
S1-C7-N1-C3	-174.21(13)		
C6-C7-N1-C2	122.13(16)		
S1-C7-N1-C2	-0.14(18)		
C7-C6-N2-N3	176.29(16)		
C5-C6-N2-N3	-60.3(2)		

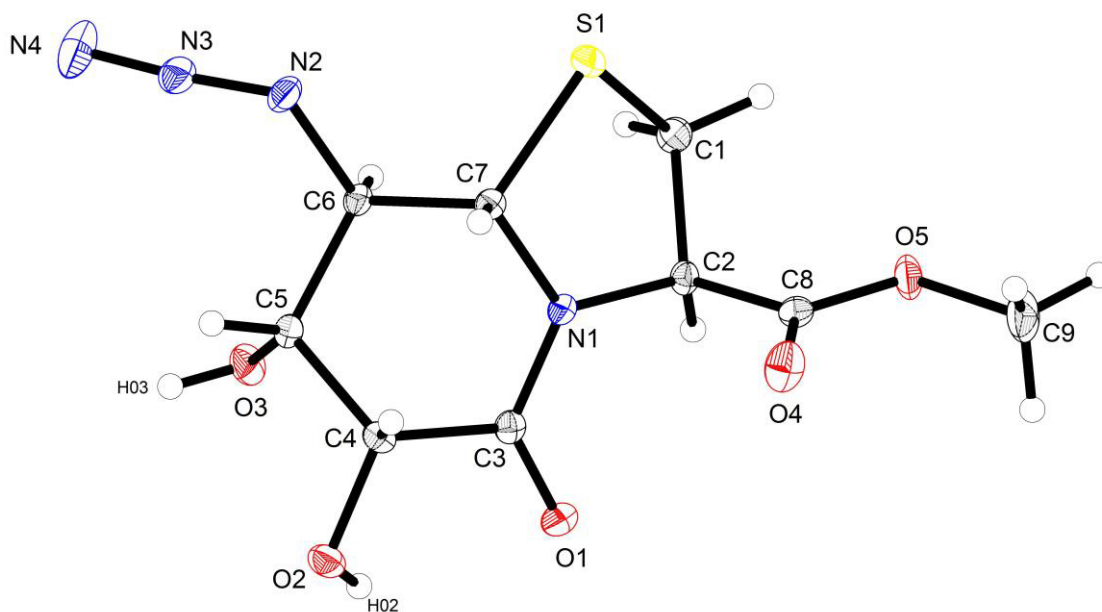
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for awmj04 [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O2-H02...O1	0.80(3)	2.23(2)	2.682(2)	117(2)
O2-H02...O5#1	0.80(3)	2.40(3)	3.023(2)	135(2)
O3-H03...O1#1	0.84(3)	1.91(3)	2.7351(19)	168(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-x+1, y+1/2, -z+1/2$





## Kristalldaten von Verbindung 30:

Table 1. Crystal data and structure refinement for mj13\_0m.

### Crystal data

Identification code	mj13	
Habitus, colour	needle, colorless	
Crystal size	0.315 x 0.120 x 0.075 mm <sup>3</sup>	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 21 21 21	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 4.96110(10) Å	α = 90°.
	b = 15.8494(5) Å	β = 90°.
	c = 17.3184(6) Å	γ = 90°.
Volume	1361.75(7) Å <sup>3</sup>	
Cell determination	120 peaks with Theta 2.4 to 25.3°.	
Empirical formula	C10 H16 N4 O6 S	
Formula weight	320.33	
Density (calculated)	1.562 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.273 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	672	

### Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.352 to 27.199°.
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 6, -20 ≤ k ≤ 20, -22 ≤ l ≤ 22
Data collection software	BRUKER APEX II
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	Bruker APEX II

### Solution and refinement:

Reflections collected	12461
Independent reflections	3027 [R(int) = 0.0314]

Completeness to $\theta = 25.125^\circ$	99.9 %
Observed reflections	2907[ $I > 2(I)$ ]
Reflections used for refinement	3027
Extinction coefficient	$X = 0.031(3)$
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Flack parameter (absolute struct.)	0.00(2)
Largest diff. peak and hole	0.405 and -0.358 e. $\text{\AA}^{-3}$
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on $F^2$
Treatment of hydrogen atoms	mixed, mixed
Programs used	BRUKER APEX II SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	3027 / 0 / 205
Goodness-of-fit on $F^2$	1.216
R index (all data)	$wR2 = 0.0789$
R index conventional [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0277$

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for mj13\_0m.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{\text{ij}}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C1	1.0019(4)	1.16035(13)	0.46869(11)	0.0129(4)	1
C2	1.0360(4)	1.09805(12)	0.53576(11)	0.0120(4)	1
C3	0.7491(4)	1.01770(12)	0.44353(11)	0.0109(4)	1
C4	0.8610(4)	0.96541(12)	0.37631(11)	0.0117(4)	1
C5	0.8951(4)	0.87232(13)	0.40336(11)	0.0126(4)	1
C6	0.9137(4)	0.86725(12)	0.49298(11)	0.0114(4)	1
C7	1.0615(4)	0.94267(13)	0.52666(11)	0.0108(4)	1
C8	0.8632(4)	1.12303(13)	0.60528(11)	0.0127(4)	1
C9	0.8048(6)	1.22612(15)	0.70127(12)	0.0265(5)	1
C10	0.6965(5)	0.87423(14)	0.69136(12)	0.0190(4)	1
N1	0.9477(3)	1.01666(11)	0.50614(9)	0.0111(4)	1
N2	1.1218(4)	1.00487(11)	0.35544(10)	0.0139(4)	1
N3	1.2114(4)	0.98275(11)	0.29132(10)	0.0150(4)	1
N4	1.3155(4)	0.96946(14)	0.23479(10)	0.0246(4)	1
O1	0.9522(3)	1.19572(10)	0.63469(8)	0.0195(4)	1
O2	0.6736(3)	1.08410(10)	0.62907(9)	0.0197(3)	1
O3	1.2608(3)	0.93721(9)	0.56824(8)	0.0151(3)	1
O4	1.0220(3)	0.79011(10)	0.51798(8)	0.0138(3)	1
O5	1.1307(3)	0.83805(11)	0.37018(9)	0.0179(3)	1
O6	0.4878(3)	0.82045(10)	0.66313(9)	0.0195(3)	1
S1	0.69066(10)	1.12811(3)	0.42189(3)	0.01263(15)	1

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for mj13\_0m.

C1-C2	1.534(3)	O6-H06	0.80(3)
C1-S1	1.817(2)		
C1-H1A	0.9900	C2-C1-S1	104.50(14)
C1-H1B	0.9900	C2-C1-H1A	110.9
C2-N1	1.456(2)	S1-C1-H1A	110.9
C2-C8	1.530(3)	C2-C1-H1B	110.9
C2-H2	1.0000	S1-C1-H1B	110.9
C3-N1	1.465(2)	H1A-C1-H1B	108.9
C3-C4	1.533(3)	N1-C2-C8	109.75(16)
C3-S1	1.813(2)	N1-C2-C1	105.69(15)
C3-H3	1.0000	C8-C2-C1	111.57(17)
C4-N2	1.482(3)	N1-C2-H2	109.9
C4-C5	1.557(3)	C8-C2-H2	109.9
C4-H4	1.0000	C1-C2-H2	109.9
C5-O5	1.411(2)	N1-C3-C4	108.21(16)
C5-C6	1.557(3)	N1-C3-S1	105.75(13)
C5-H5	1.0000	C4-C3-S1	115.00(13)
C6-O4	1.404(2)	N1-C3-H3	109.2
C6-C7	1.519(3)	C4-C3-H3	109.2
C6-H6	1.0000	S1-C3-H3	109.2
C7-O3	1.226(2)	N2-C4-C3	105.85(16)
C7-N1	1.349(3)	N2-C4-C5	112.23(16)
C8-O2	1.198(3)	C3-C4-C5	108.85(16)
C8-O1	1.335(3)	N2-C4-H4	109.9
C9-O1	1.448(3)	C3-C4-H4	109.9
C9-H9A	0.9800	C5-C4-H4	109.9
C9-H9B	0.9800	O5-C5-C6	109.69(16)
C9-H9C	0.9800	O5-C5-C4	109.41(17)
C10-O6	1.427(3)	C6-C5-C4	110.81(16)
C10-H10A	0.9800	O5-C5-H5	109.0
C10-H10B	0.9800	C6-C5-H5	109.0
C10-H10C	0.9800	C4-C5-H5	109.0
N2-N3	1.247(3)	O4-C6-C7	112.49(16)
N3-N4	1.127(3)	O4-C6-C5	112.03(16)
O4-H04	0.82(4)	C7-C6-C5	111.77(16)
O5-H05	0.84(5)	O4-C6-H6	106.7

C7-C6-H6	106.7	O6-C10-H10B	109.5
C5-C6-H6	106.7	H10A-C10-H10B	109.5
O3-C7-N1	123.60(18)	O6-C10-H10C	109.5
O3-C7-C6	124.00(18)	H10A-C10-H10C	109.5
N1-C7-C6	112.40(17)	H10B-C10-H10C	109.5
O2-C8-O1	124.96(19)	C7-N1-C2	123.47(17)
O2-C8-C2	125.26(18)	C7-N1-C3	119.08(16)
O1-C8-C2	109.77(17)	C2-N1-C3	116.94(15)
O1-C9-H9A	109.5	N3-N2-C4	114.20(17)
O1-C9-H9B	109.5	N4-N3-N2	172.0(2)
H9A-C9-H9B	109.5	C8-O1-C9	115.08(17)
O1-C9-H9C	109.5	C6-O4-H04	107(2)
H9A-C9-H9C	109.5	C5-O5-H05	102(3)
H9B-C9-H9C	109.5	C10-O6-H06	110(2)
O6-C10-H10A	109.5	C3-S1-C1	92.48(9)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for mj13\_0m.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[ h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C1	0.0123(9)	0.0110(10)	0.0152(9)	0.0019(7)	0.0007(8)	-0.0010(8)
C2	0.0129(9)	0.0088(9)	0.0144(9)	-0.0006(7)	-0.0008(8)	-0.0011(7)
C3	0.0109(9)	0.0089(8)	0.0128(8)	0.0010(7)	-0.0008(7)	0.0007(7)
C4	0.0108(9)	0.0112(9)	0.0130(9)	-0.0004(7)	-0.0009(7)	-0.0002(7)
C5	0.0137(9)	0.0104(9)	0.0136(9)	-0.0014(7)	-0.0012(7)	-0.0004(8)
C6	0.0119(8)	0.0083(9)	0.0141(8)	0.0004(8)	0.0003(7)	-0.0003(8)
C7	0.0114(9)	0.0113(10)	0.0098(8)	0.0006(7)	0.0043(7)	0.0005(7)
C8	0.0168(10)	0.0096(9)	0.0117(8)	0.0005(7)	-0.0027(7)	0.0004(8)
C9	0.0445(15)	0.0188(11)	0.0162(10)	-0.0057(8)	0.0113(11)	-0.0042(11)
C10	0.0235(11)	0.0168(10)	0.0167(9)	-0.0008(8)	-0.0041(9)	0.0001(10)
N1	0.0130(8)	0.0089(8)	0.0115(7)	-0.0006(6)	-0.0024(6)	0.0004(6)
N2	0.0143(9)	0.0138(9)	0.0136(8)	-0.0011(7)	0.0019(6)	-0.0007(7)
N3	0.0122(8)	0.0178(8)	0.0149(8)	0.0021(7)	-0.0023(7)	0.0005(7)
N4	0.0188(9)	0.0379(12)	0.0170(9)	-0.0026(8)	0.0030(8)	0.0011(9)
O1	0.0305(9)	0.0126(7)	0.0154(7)	-0.0043(6)	0.0058(7)	-0.0060(6)
O2	0.0176(8)	0.0206(8)	0.0208(7)	-0.0054(6)	0.0040(7)	-0.0053(7)
O3	0.0136(7)	0.0146(7)	0.0170(7)	0.0014(6)	-0.0043(6)	-0.0003(6)
O4	0.0150(7)	0.0093(7)	0.0172(7)	0.0018(5)	0.0023(6)	0.0009(6)
O5	0.0231(8)	0.0118(7)	0.0188(7)	-0.0016(6)	0.0064(6)	0.0049(6)
O6	0.0246(8)	0.0131(8)	0.0207(7)	0.0038(6)	-0.0069(7)	-0.0009(6)
S1	0.0124(2)	0.0110(2)	0.0146(2)	0.00119(18)	-0.00066(18)	0.00312(19)

Table 5. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for mj13\_0m.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H1A	1.1558	1.1566	0.4325	0.015	1
H1B	0.9881	1.2190	0.4880	0.015	1
H2	1.2299	1.0950	0.5512	0.014	1
H3	0.5774	0.9916	0.4621	0.013	1
H4	0.7345	0.9680	0.3314	0.014	1
H5	0.7359	0.8388	0.3857	0.015	1
H6	0.7248	0.8698	0.5130	0.014	1
H9A	0.6111	1.2245	0.6904	0.040	1
H9B	0.8592	1.2843	0.7126	0.040	1
H9C	0.8444	1.1902	0.7459	0.040	1
H10A	0.6682	0.9316	0.6720	0.028	1
H10B	0.8716	0.8533	0.6736	0.028	1
H10C	0.6928	0.8747	0.7479	0.028	1
H05	1.080(8)	0.789(3)	0.359(2)	0.068(13)	1
H04	1.165(7)	0.784(2)	0.4948(18)	0.029(8)	1
H06	0.402(6)	0.845(2)	0.6309(19)	0.033(9)	1

Table 6. Torsion angles [°] for mj13\_0m.

S1-C1-C2-N1	38.47(18)	O2-C8-O1-C9	1.3(3)
S1-C1-C2-C8	-80.77(17)	C2-C8-O1-C9	-179.85(18)
N1-C3-C4-N2	-57.78(19)	N1-C3-S1-C1	18.84(13)
S1-C3-C4-N2	60.17(18)	C4-C3-S1-C1	-100.48(16)
N1-C3-C4-C5	63.0(2)	C2-C1-S1-C3	-33.52(14)
S1-C3-C4-C5	-179.00(13)		
N2-C4-C5-O5	-25.8(2)		
C3-C4-C5-O5	-142.67(17)		
N2-C4-C5-C6	95.2(2)		
C3-C4-C5-C6	-21.6(2)		
O5-C5-C6-O4	-41.6(2)		
C4-C5-C6-O4	-162.48(16)		
O5-C5-C6-C7	85.7(2)		
C4-C5-C6-C7	-35.2(2)		
O4-C6-C7-O3	3.1(3)		
C5-C6-C7-O3	-123.9(2)		
O4-C6-C7-N1	-176.42(16)		
C5-C6-C7-N1	56.5(2)		
N1-C2-C8-O2	-4.1(3)		
C1-C2-C8-O2	112.7(2)		
N1-C2-C8-O1	177.09(16)		
C1-C2-C8-O1	-66.1(2)		
O3-C7-N1-C2	-4.9(3)		
C6-C7-N1-C2	174.70(17)		
O3-C7-N1-C3	166.78(17)		
C6-C7-N1-C3	-13.7(2)		
C8-C2-N1-C7	-94.8(2)		
C1-C2-N1-C7	144.76(18)		
C8-C2-N1-C3	93.39(19)		
C1-C2-N1-C3	-27.0(2)		
C4-C3-N1-C7	-46.3(2)		
S1-C3-N1-C7	-170.04(14)		
C4-C3-N1-C2	125.86(17)		
S1-C3-N1-C2	2.1(2)		
C3-C4-N2-N3	-164.56(17)		
C5-C4-N2-N3	76.8(2)		



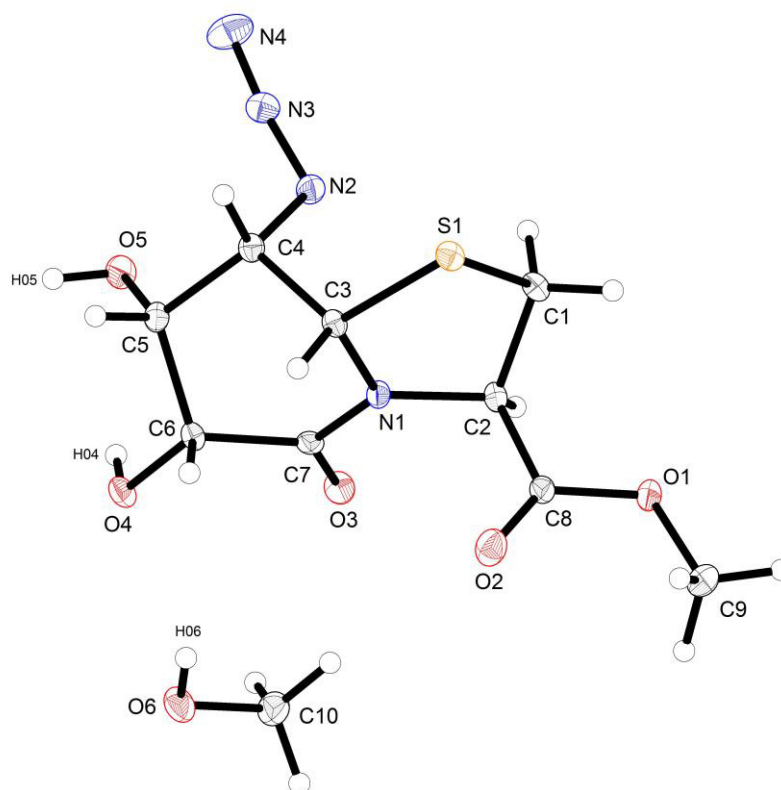
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for mj13\_0m [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O5-H05...O6#1	0.84(5)	1.83(5)	2.673(2)	177(4)
O4-H04...O5	0.82(4)	2.33(3)	2.724(2)	110(3)
O6-H06...O3#2	0.80(3)	1.96(3)	2.719(2)	160(3)
O5-H05...O6#1	0.84(5)	1.83(5)	2.673(2)	177(4)
O4-H04...O5	0.82(4)	2.33(3)	2.724(2)	110(3)
O6-H06...O3#2	0.80(3)	1.96(3)	2.719(2)	160(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $x+1/2, -y+3/2, -z+1$  #2  $x-1, y, z$  #3  $x+1, y, z$



## Kristalldaten von Verbindung 76:

Table 1. Crystal data and structure refinement for awcp26.

### Crystal data

Identification code	awcp26	
Habitus, colour	plate, colourless	
Crystal size	0.359 x 0.106 x 0.028 mm <sup>3</sup>	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21	Z = 2
Unit cell dimensions	a = 7.7148(5) Å	α = 90°.
	b = 11.7081(6) Å	β = 97.639(2)°.
	c = 15.9840(8) Å	γ = 90°.
Volume	1430.95(14) Å <sup>3</sup>	
Cell determination	127 peaks with Theta 3.3 to 19.5°.	
Empirical formula	C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>9</sub> S	
Formula weight	620.68	
Density (calculated)	1.441 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.178 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	656	

### Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	115(2) K
Theta range for data collection	2.571 to 27.178°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 15, -20 ≤ l ≤ 20
Data collection software	BRUKER APEX II
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	Bruker APEX II

### Solution and refinement:

Reflections collected	24740
Independent reflections	6290 [R(int) = 0.0529]

Completeness to $\theta = 25.100^\circ$	99.9 %
Observed reflections	5526[ $I > 2(I)$ ]
Reflections used for refinement	6290
Absorption correction	Numerical
Max. and min. transmission	0.98 and 0.93
Flack parameter (absolute struct.)	0.02(3)
Largest diff. peak and hole	0.254 and -0.225 e. $\text{\AA}^{-3}$
Solution	direct / difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on $F^2$
Treatment of hydrogen atoms	mixed, mixed
Programs used	BRUKER APEX II SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	6290 / 2 / 418
Goodness-of-fit on $F^2$	1.033
R index (all data)	wR2 = 0.0720
R index conventional [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0358

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for awcp26.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{\text{ij}}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C1	0.8251(3)	0.3936(2)	0.85387(14)	0.0130(5)	1
C2	0.5040(3)	0.3811(2)	0.80535(15)	0.0122(5)	1
C3	0.5273(4)	0.3165(3)	0.88906(16)	0.0165(6)	1
C4	0.9375(3)	0.2936(2)	0.83202(16)	0.0123(5)	1
C5	0.9943(3)	0.3071(2)	0.74312(15)	0.0125(5)	1
C6	0.9081(3)	0.4116(2)	0.69752(15)	0.0111(5)	1
C7	0.7142(3)	0.4076(2)	0.70493(15)	0.0105(5)	1
C8	0.8862(4)	0.1252(2)	0.75820(17)	0.0154(6)	1
C9	1.0431(4)	0.0528(3)	0.79098(19)	0.0239(7)	1
C10	0.7305(4)	0.0601(3)	0.71654(19)	0.0235(7)	1
C11	0.3799(4)	0.4829(2)	0.80727(16)	0.0124(5)	1
C12	0.2995(4)	0.6743(2)	0.76075(16)	0.0134(6)	1
C13	0.3027(4)	0.7444(2)	0.84263(16)	0.0166(6)	1
C14	0.4797(4)	0.7892(3)	0.88039(16)	0.0186(6)	1
C15	0.6097(4)	0.7156(3)	0.91847(18)	0.0275(7)	1
C16	0.7723(5)	0.7587(3)	0.95276(19)	0.0343(9)	1
C17	0.8044(4)	0.8738(4)	0.95266(18)	0.0350(9)	1
C18	0.6751(5)	0.9478(3)	0.91816(19)	0.0335(8)	1
C19	0.5154(4)	0.9057(3)	0.88128(17)	0.0237(7)	1
C20	0.3182(3)	0.7455(2)	0.68214(16)	0.0141(6)	1
C21	0.3824(4)	0.7395(2)	0.53581(16)	0.0169(6)	1
C22	0.5078(4)	0.6661(3)	0.49339(17)	0.0169(6)	1
C23	0.7186(4)	0.6486(2)	0.39713(17)	0.0157(6)	1
C24	0.8714(4)	0.6028(2)	0.45789(16)	0.0143(6)	1
C25	1.0792(4)	0.4481(2)	0.48712(16)	0.0133(6)	1
C26	1.0799(3)	0.4345(2)	0.58177(16)	0.0116(5)	1
N1	0.6789(3)	0.40982(19)	0.78567(12)	0.0114(5)	1
N2	0.4224(3)	0.57931(19)	0.76938(14)	0.0125(5)	1
N3	0.3634(3)	0.6876(2)	0.61677(14)	0.0143(5)	1
N4	0.6017(3)	0.7178(2)	0.43988(14)	0.0151(5)	1
N5	0.9201(3)	0.4958(2)	0.44192(14)	0.0123(5)	1
N6	0.9246(3)	0.4175(2)	0.60884(13)	0.0121(5)	1
O8	0.6025(2)	0.40137(16)	0.64373(11)	0.0149(4)	1

---

*Anhang*

---

O9	0.8339(2)	0.19250(16)	0.82550(11)	0.0154(4)	1
O10	0.9315(3)	0.20715(16)	0.69843(11)	0.0153(4)	1
O11	0.2444(2)	0.47124(17)	0.83853(12)	0.0158(4)	1
O12	0.2850(3)	0.84913(16)	0.68027(11)	0.0192(5)	1
O13	0.5184(3)	0.5630(2)	0.50686(14)	0.0310(6)	1
O14	0.9464(3)	0.66034(16)	0.51545(13)	0.0212(5)	1
O15	1.2179(2)	0.43472(18)	0.62912(11)	0.0187(4)	1
S1	0.72209(9)	0.37700(6)	0.94874(4)	0.01800(16)	1
C30	0.8010(5)	0.7685(3)	0.7013(2)	0.0327(8)	1
O30	0.7976(5)	0.6539(2)	0.68595(18)	0.0488(10)	0.85
O40	0.780(2)	0.6708(13)	0.7533(10)	0.033(4)	0.15

---

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for awcp26.

C1-N1	1.473(3)	C12-C13	1.542(4)
C1-C4	1.525(4)	C12-H12	1.0000
C1-S1	1.814(2)	C13-C14	1.512(4)
C1-H1	1.0000	C13-H13A	0.9900
C2-N1	1.465(3)	C13-H13B	0.9900
C2-C3	1.526(4)	C14-C19	1.391(5)
C2-C11	1.532(4)	C14-C15	1.399(4)
C2-H2	1.0000	C15-C16	1.395(5)
C3-S1	1.814(3)	C15-H15	0.9500
C3-H3A	0.9900	C16-C17	1.371(5)
C3-H3B	0.9900	C16-H16	0.9500
C4-O9	1.424(3)	C17-C18	1.379(5)
C4-C5	1.550(3)	C17-H17	0.9500
C4-H4	1.0000	C18-C19	1.384(5)
C5-O10	1.422(3)	C18-H18	0.9500
C5-C6	1.531(4)	C19-H19	0.9500
C5-H5	1.0000	C20-O12	1.239(3)
C6-N6	1.442(3)	C20-N3	1.330(3)
C6-C7	1.516(4)	C21-N3	1.454(3)
C6-H6	1.0000	C21-C22	1.519(4)
C7-O8	1.217(3)	C21-H21A	0.9900
C7-N1	1.354(3)	C21-H21B	0.9900
C8-O10	1.430(3)	C22-O13	1.227(4)
C8-O9	1.434(3)	C22-N4	1.337(4)
C8-C10	1.502(4)	C23-N4	1.448(3)
C8-C9	1.514(4)	C23-C24	1.522(4)
C9-H9A	0.9800	C23-H23A	0.9900
C9-H9B	0.9800	C23-H23B	0.9900
C9-H9C	0.9800	C24-O14	1.222(3)
C10-H10A	0.9800	C24-N5	1.342(4)
C10-H10B	0.9800	C25-N5	1.450(3)
C10-H10C	0.9800	C25-C26	1.520(3)
C11-O11	1.225(3)	C25-H25A	0.9900
C11-N2	1.342(4)	C25-H25B	0.9900
C12-N2	1.456(3)	C26-O15	1.222(3)
C12-C20	1.531(4)	C26-N6	1.341(3)

N2-H02	0.87(3)	C1-C4-H4	110.7
N3-H03	0.89(3)	C5-C4-H4	110.7
N4-H04	0.81(3)	O10-C5-C6	108.7(2)
N5-H05	0.84(4)	O10-C5-C4	104.9(2)
N6-H76	0.80(3)	C6-C5-C4	111.1(2)
C30-O30	1.364(4)	O10-C5-H5	110.6
C30-O40	1.436(14)	C6-C5-H5	110.6
C30-H30A	0.9800	C4-C5-H5	110.6
C30-H30B	0.9800	N6-C6-C7	107.2(2)
C30-H30C	0.9800	N6-C6-C5	114.7(2)
C30-H30D	0.9800	C7-C6-C5	108.0(2)
C30-H30E	0.9800	N6-C6-H6	109.0
C30-H30F	0.9800	C7-C6-H6	109.0
O30-H30	0.8400	C5-C6-H6	109.0
O40-H40	0.8400	O8-C7-N1	123.8(2)
		O8-C7-C6	122.7(2)
N1-C1-C4	109.4(2)	N1-C7-C6	113.5(2)
N1-C1-S1	104.76(16)	O10-C8-O9	104.5(2)
C4-C1-S1	115.76(18)	O10-C8-C10	107.3(2)
N1-C1-H1	108.9	O9-C8-C10	108.9(2)
C4-C1-H1	108.9	O10-C8-C9	110.6(2)
S1-C1-H1	108.9	O9-C8-C9	109.9(2)
N1-C2-C3	107.3(2)	C10-C8-C9	115.2(3)
N1-C2-C11	114.9(2)	C8-C9-H9A	109.5
C3-C2-C11	111.7(2)	C8-C9-H9B	109.5
N1-C2-H2	107.6	H9A-C9-H9B	109.5
C3-C2-H2	107.6	C8-C9-H9C	109.5
C11-C2-H2	107.6	H9A-C9-H9C	109.5
C2-C3-S1	105.09(18)	H9B-C9-H9C	109.5
C2-C3-H3A	110.7	C8-C10-H10A	109.5
S1-C3-H3A	110.7	C8-C10-H10B	109.5
C2-C3-H3B	110.7	H10A-C10-H10B	109.5
S1-C3-H3B	110.7	C8-C10-H10C	109.5
H3A-C3-H3B	108.8	H10A-C10-H10C	109.5
O9-C4-C1	108.9(2)	H10B-C10-H10C	109.5
O9-C4-C5	104.0(2)	O11-C11-N2	123.4(3)
C1-C4-C5	111.7(2)	O11-C11-C2	119.4(2)
O9-C4-H4	110.7	N2-C11-C2	117.1(2)

N2-C12-C20	111.3(2)	H21A-C21-H21B	108.5
N2-C12-C13	112.9(2)	O13-C22-N4	121.9(3)
C20-C12-C13	114.5(2)	O13-C22-C21	120.6(2)
N2-C12-H12	105.8	N4-C22-C21	117.5(2)
C20-C12-H12	105.8	N4-C23-C24	111.9(2)
C13-C12-H12	105.8	N4-C23-H23A	109.2
C14-C13-C12	115.8(2)	C24-C23-H23A	109.2
C14-C13-H13A	108.3	N4-C23-H23B	109.2
C12-C13-H13A	108.3	C24-C23-H23B	109.2
C14-C13-H13B	108.3	H23A-C23-H23B	107.9
C12-C13-H13B	108.3	O14-C24-N5	122.7(3)
H13A-C13-H13B	107.4	O14-C24-C23	122.4(3)
C19-C14-C15	118.0(3)	N5-C24-C23	114.9(2)
C19-C14-C13	120.8(3)	N5-C25-C26	115.3(2)
C15-C14-C13	121.1(3)	N5-C25-H25A	108.5
C16-C15-C14	120.2(3)	C26-C25-H25A	108.5
C16-C15-H15	119.9	N5-C25-H25B	108.5
C14-C15-H15	119.9	C26-C25-H25B	108.5
C17-C16-C15	120.6(3)	H25A-C25-H25B	107.5
C17-C16-H16	119.7	O15-C26-N6	122.9(2)
C15-C16-H16	119.7	O15-C26-C25	120.2(2)
C16-C17-C18	119.8(3)	N6-C26-C25	116.8(2)
C16-C17-H17	120.1	C7-N1-C2	120.5(2)
C18-C17-H17	120.1	C7-N1-C1	118.1(2)
C17-C18-C19	120.1(4)	C2-N1-C1	116.64(19)
C17-C18-H18	119.9	C11-N2-C12	119.4(2)
C19-C18-H18	119.9	C11-N2-H02	119(2)
C18-C19-C14	121.2(3)	C12-N2-H02	122(2)
C18-C19-H19	119.4	C20-N3-C21	123.6(2)
C14-C19-H19	119.4	C20-N3-H03	120.6(18)
O12-C20-N3	123.7(2)	C21-N3-H03	115.2(18)
O12-C20-C12	120.8(2)	C22-N4-C23	118.2(2)
N3-C20-C12	115.5(2)	C22-N4-H04	120(2)
N3-C21-C22	107.8(2)	C23-N4-H04	121(2)
N3-C21-H21A	110.1	C24-N5-C25	120.3(2)
C22-C21-H21A	110.1	C24-N5-H05	122(2)
N3-C21-H21B	110.1	C25-N5-H05	117(2)
C22-C21-H21B	110.1	C26-N6-C6	121.6(2)



C26-N6-H76	120(2)	H30B-C30-H30C	109.5
C6-N6-H76	118(2)	O40-C30-H30D	109.5
C4-O9-C8	107.48(19)	O40-C30-H30E	109.5
C5-O10-C8	108.29(19)	H30D-C30-H30E	109.5
C1-S1-C3	91.54(12)	O40-C30-H30F	109.5
O30-C30-H30A	109.5	H30D-C30-H30F	109.5
O30-C30-H30B	109.5	H30E-C30-H30F	109.5
H30A-C30-H30B	109.5	C30-O30-H30	109.5
O30-C30-H30C	109.5	C30-O40-H40	109.5
H30A-C30-H30C	109.5		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for awcp26.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C1	0.0109(13)	0.0178(15)	0.0100(11)	0.0006(11)	0.0002(9)	0.0011(11)
C2	0.0091(13)	0.0126(13)	0.0153(12)	-0.0008(11)	0.0034(9)	-0.0024(11)
C3	0.0124(15)	0.0186(15)	0.0196(14)	0.0045(12)	0.0060(11)	0.0005(12)
C4	0.0070(14)	0.0163(14)	0.0136(12)	0.0004(11)	0.0007(10)	0.0006(11)
C5	0.0086(13)	0.0161(14)	0.0128(12)	-0.0005(11)	0.0012(10)	0.0025(11)
C6	0.0108(14)	0.0116(13)	0.0111(11)	0.0015(10)	0.0022(10)	-0.0005(10)
C7	0.0110(14)	0.0067(13)	0.0139(12)	0.0016(10)	0.0023(10)	0.0010(10)
C8	0.0165(16)	0.0153(14)	0.0153(13)	0.0017(11)	0.0050(11)	0.0021(12)
C9	0.0268(18)	0.0222(16)	0.0237(15)	0.0045(13)	0.0076(13)	0.0110(14)
C10	0.0273(19)	0.0194(16)	0.0244(15)	-0.0005(13)	0.0057(13)	-0.0043(14)
C11	0.0119(14)	0.0155(14)	0.0095(12)	-0.0021(11)	0.0001(10)	-0.0025(11)
C12	0.0103(14)	0.0145(14)	0.0155(13)	0.0001(11)	0.0024(10)	0.0021(11)
C13	0.0165(15)	0.0180(15)	0.0160(13)	-0.0007(12)	0.0049(11)	0.0045(12)
C14	0.0177(16)	0.0274(17)	0.0112(12)	-0.0027(12)	0.0039(11)	0.0039(13)
C15	0.0289(19)	0.0337(19)	0.0179(14)	-0.0086(14)	-0.0043(13)	0.0119(15)
C16	0.0243(19)	0.059(3)	0.0173(15)	-0.0081(16)	-0.0044(13)	0.0187(17)
C17	0.0215(18)	0.066(3)	0.0164(14)	0.0014(18)	0.0006(12)	-0.0109(18)
C18	0.032(2)	0.046(2)	0.0219(16)	0.0064(15)	0.0013(14)	-0.0164(17)
C19	0.0226(17)	0.0299(18)	0.0180(14)	0.0044(13)	0.0007(12)	-0.0022(14)
C20	0.0055(14)	0.0184(16)	0.0176(13)	0.0008(12)	-0.0010(10)	0.0001(11)

---

C21	0.0173(15)	0.0176(15)	0.0160(13)	0.0040(12)	0.0036(11)	0.0030(12)
C22	0.0150(15)	0.0207(16)	0.0149(13)	0.0042(12)	0.0019(11)	0.0032(12)
C23	0.0123(15)	0.0196(16)	0.0157(13)	0.0024(11)	0.0035(11)	0.0021(11)
C24	0.0112(15)	0.0172(14)	0.0151(13)	0.0040(12)	0.0042(11)	-0.0006(11)
C25	0.0117(14)	0.0151(14)	0.0138(13)	0.0016(11)	0.0043(10)	0.0019(11)
C26	0.0111(14)	0.0097(13)	0.0144(12)	-0.0017(11)	0.0032(11)	0.0006(11)
N1	0.0070(11)	0.0151(12)	0.0123(10)	0.0007(9)	0.0022(8)	0.0003(9)
N2	0.0109(13)	0.0146(12)	0.0124(10)	-0.0004(9)	0.0032(9)	0.0016(9)
N3	0.0159(13)	0.0127(13)	0.0150(11)	0.0018(10)	0.0044(9)	0.0026(10)
N4	0.0137(13)	0.0152(13)	0.0173(11)	0.0040(10)	0.0053(9)	0.0032(10)
N5	0.0103(13)	0.0132(12)	0.0129(11)	-0.0003(10)	0.0001(9)	-0.0008(10)
N6	0.0078(12)	0.0194(12)	0.0085(10)	0.0011(9)	-0.0004(9)	-0.0002(10)
O8	0.0089(10)	0.0207(11)	0.0145(9)	0.0014(8)	-0.0010(7)	-0.0003(8)
O9	0.0160(11)	0.0151(10)	0.0163(9)	0.0001(8)	0.0063(8)	-0.0001(8)
O10	0.0204(11)	0.0129(10)	0.0135(9)	0.0003(8)	0.0050(8)	-0.0001(8)
O11	0.0103(11)	0.0201(10)	0.0179(10)	0.0009(8)	0.0048(8)	0.0015(8)
O12	0.0221(12)	0.0156(11)	0.0197(10)	0.0021(8)	0.0023(8)	0.0077(8)
O13	0.0399(15)	0.0210(12)	0.0374(12)	0.0123(10)	0.0246(11)	0.0110(10)
O14	0.0191(12)	0.0172(11)	0.0250(11)	-0.0064(9)	-0.0053(9)	0.0023(9)
O15	0.0089(10)	0.0310(12)	0.0160(9)	0.0037(9)	0.0008(8)	-0.0004(8)
S1	0.0165(4)	0.0267(4)	0.0116(3)	0.0019(3)	0.0046(2)	0.0034(3)
C30	0.032(2)	0.033(2)	0.0329(18)	0.0041(15)	0.0033(15)	-0.0045(15)
O30	0.094(3)	0.0199(16)	0.0267(15)	-0.0071(12)	-0.0144(17)	0.0194(16)

---

Table 5. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for awcp26.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H1	0.8983	0.4644	0.8591	0.016	1
H2	0.4498	0.3273	0.7608	0.015	1
H3A	0.5427	0.2337	0.8796	0.020	1
H3B	0.4245	0.3275	0.9192	0.020	1
H4	1.0419	0.2843	0.8758	0.015	1
H5	1.1245	0.3121	0.7471	0.015	1
H6	0.9594	0.4823	0.7259	0.013	1
H9A	1.0812	0.0094	0.7442	0.036	1
H9B	1.0112	-0.0003	0.8338	0.036	1
H9C	1.1386	0.1022	0.8161	0.036	1
H10A	0.6331	0.1130	0.7009	0.035	1
H10B	0.6961	0.0026	0.7558	0.035	1
H10C	0.7606	0.0222	0.6657	0.035	1
H12	0.1806	0.6391	0.7503	0.016	1
H13A	0.2224	0.8101	0.8309	0.020	1
H13B	0.2561	0.6961	0.8853	0.020	1
H15	0.5871	0.6360	0.9210	0.033	1
H16	0.8615	0.7078	0.9764	0.041	1
H17	0.9153	0.9026	0.9763	0.042	1
H18	0.6958	1.0278	0.9197	0.040	1
H19	0.4287	0.9573	0.8561	0.028	1
H21A	0.4291	0.8180	0.5442	0.020	1
H21B	0.2674	0.7435	0.5001	0.020	1
H23A	0.7641	0.6952	0.3532	0.019	1
H23B	0.6525	0.5838	0.3688	0.019	1
H25A	1.1784	0.4978	0.4774	0.016	1
H25B	1.0994	0.3723	0.4628	0.016	1
H30A	0.7779	0.7825	0.7593	0.049	0.85
H30B	0.7112	0.8063	0.6617	0.049	0.85
H30C	0.9163	0.7990	0.6940	0.049	0.85
H30D	0.6858	0.7990	0.6791	0.049	0.15
H30E	0.8632	0.7459	0.6543	0.049	0.15
H30F	0.8685	0.8273	0.7350	0.049	0.15

## *Anhang*

---

H30	0.8049	0.6422	0.6347	0.073	0.85
H40	0.7533	0.6137	0.7226	0.049	0.15
H76	0.836(4)	0.419(3)	0.5759(18)	0.012(8)	1
H03	0.369(4)	0.612(3)	0.6180(17)	0.009(7)	1
H04	0.586(4)	0.785(3)	0.4283(19)	0.019(9)	1
H02	0.523(5)	0.583(3)	0.7503(19)	0.019(8)	1
H05	0.857(5)	0.452(3)	0.409(2)	0.027(10)	1

---

Table 6. Torsion angles [°] for awcp26.

N1-C2-C3-S1	32.6(2)	N2-C12-C20-N3	32.9(3)
C11-C2-C3-S1	-94.2(2)	C13-C12-C20-N3	162.4(2)
N1-C1-C4-O9	-61.8(3)	N3-C21-C22-O13	29.8(4)
S1-C1-C4-O9	56.3(2)	N3-C21-C22-N4	-151.8(3)
N1-C1-C4-C5	52.6(3)	N4-C23-C24-O14	-39.9(4)
S1-C1-C4-C5	170.61(18)	N4-C23-C24-N5	141.8(2)
O9-C4-C5-O10	-5.4(3)	N5-C25-C26-O15	-154.1(2)
C1-C4-C5-O10	-122.8(2)	N5-C25-C26-N6	28.7(3)
O9-C4-C5-C6	111.9(2)	O8-C7-N1-C2	12.8(4)
C1-C4-C5-C6	-5.4(3)	C6-C7-N1-C2	-166.3(2)
O10-C5-C6-N6	-52.9(3)	O8-C7-N1-C1	167.6(2)
C4-C5-C6-N6	-167.9(2)	C6-C7-N1-C1	-11.4(3)
O10-C5-C6-C7	66.5(2)	C3-C2-N1-C7	143.3(2)
C4-C5-C6-C7	-48.5(3)	C11-C2-N1-C7	-91.9(3)
N6-C6-C7-O8	5.3(3)	C3-C2-N1-C1	-11.9(3)
C5-C6-C7-O8	-118.7(3)	C11-C2-N1-C1	112.9(2)
N6-C6-C7-N1	-175.7(2)	C4-C1-N1-C7	-45.6(3)
C5-C6-C7-N1	60.3(3)	S1-C1-N1-C7	-170.30(19)
N1-C2-C11-O11	-166.1(2)	C4-C1-N1-C2	110.2(2)
C3-C2-C11-O11	-43.6(3)	S1-C1-N1-C2	-14.5(3)
N1-C2-C11-N2	17.8(3)	O11-C11-N2-C12	-3.0(4)
C3-C2-C11-N2	140.3(2)	C2-C11-N2-C12	173.0(2)
N2-C12-C13-C14	54.3(3)	C20-C12-N2-C11	-150.4(2)
C20-C12-C13-C14	-74.4(3)	C13-C12-N2-C11	79.3(3)
C12-C13-C14-C19	111.9(3)	O12-C20-N3-C21	1.2(4)
C12-C13-C14-C15	-70.8(3)	C12-C20-N3-C21	178.1(2)
C19-C14-C15-C16	-2.7(4)	C22-C21-N3-C20	154.9(3)
C13-C14-C15-C16	179.8(3)	O13-C22-N4-C23	0.0(4)
C14-C15-C16-C17	2.7(5)	C21-C22-N4-C23	-178.4(2)
C15-C16-C17-C18	-0.2(5)	C24-C23-N4-C22	-68.1(3)
C16-C17-C18-C19	-2.1(5)	O14-C24-N5-C25	-7.3(4)
C17-C18-C19-C14	2.0(5)	C23-C24-N5-C25	171.0(2)
C15-C14-C19-C18	0.4(4)	C26-C25-N5-C24	64.0(3)
C13-C14-C19-C18	177.9(3)	O15-C26-N6-C6	7.4(4)
N2-C12-C20-O12	-150.1(3)	C25-C26-N6-C6	-175.5(2)
C13-C12-C20-O12	-20.6(4)	C7-C6-N6-C26	172.7(2)

C5-C6-N6-C26	-67.5(3)
C1-C4-O9-C8	143.1(2)
C5-C4-O9-C8	23.8(3)
O10-C8-O9-C4	-33.6(3)
C10-C8-O9-C4	-148.0(2)
C9-C8-O9-C4	85.1(3)
C6-C5-O10-C8	-134.0(2)
C4-C5-O10-C8	-15.1(3)
O9-C8-O10-C5	29.9(3)
C10-C8-O10-C5	145.4(2)
C9-C8-O10-C5	-88.3(3)
N1-C1-S1-C3	29.01(19)
C4-C1-S1-C3	-91.5(2)
C2-C3-S1-C1	-36.15(19)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

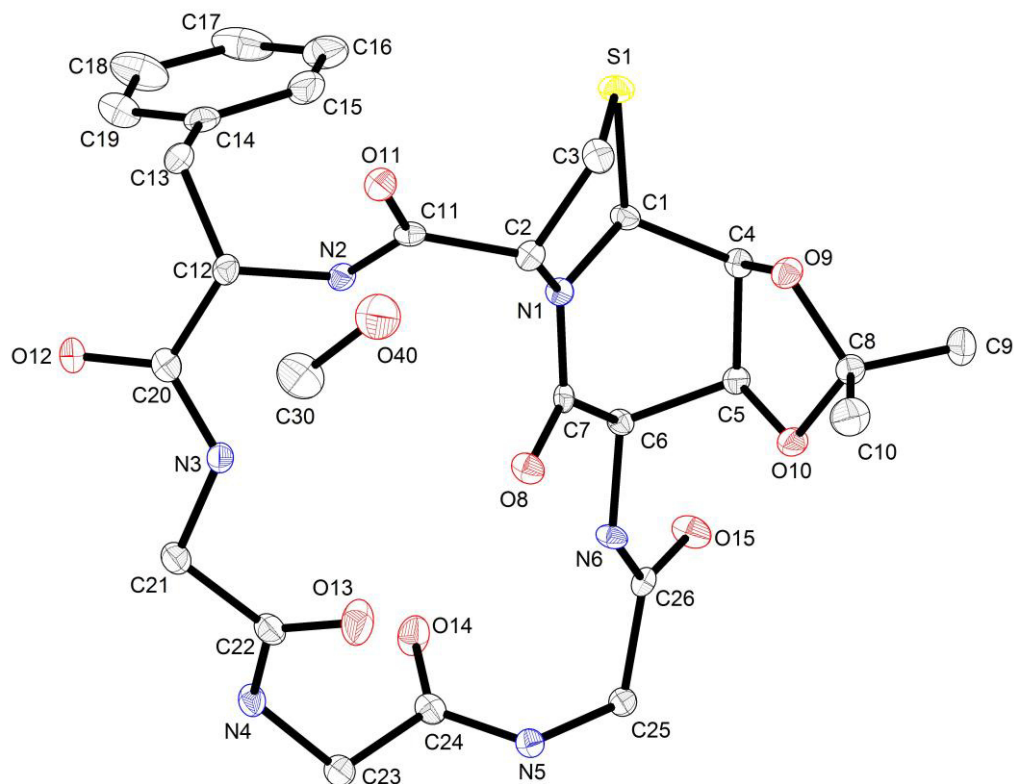
Table 7. Hydrogen bonds for awcp26 [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O40-H40...N1	0.84	2.68	3.213(15)	122.5
N6-H76...O8	0.80(3)	2.23(3)	2.625(3)	110(2)
N3-H03...O15#1	0.89(3)	2.40(3)	3.182(3)	147(2)
N4-H04...O8#2	0.81(3)	2.20(3)	2.886(3)	142(3)
N4-H04...O15#3	0.81(3)	2.56(3)	3.164(3)	132(3)
N2-H02...O30	0.87(3)	2.61(3)	3.456(5)	164(3)
N2-H02...O40	0.87(3)	2.23(4)	3.002(16)	148(3)
N5-H05...O12#4	0.84(4)	2.07(4)	2.906(3)	175(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $x-1, y, z$  #2  $-x+1, y+1/2, -z+1$  #3  $-x+2, y+1/2, -z+1$

#4  $-x+1, y-1/2, -z+1$



## Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben und mich bei meiner Promotion unterstützt haben.

Herrn *Prof. Dr. Torsten Steinmetzer* möchte ich für die Übernahme des Zweitgutachtens danken.

Herrn *Prof. Dr. Ulrich Tallarek* danke ich für die Bereitschaft der Prüfungskommission anzugehören.

Den Mitarbeitern der NMR-Abteilung *Dr. Xiulan Xie, Dr. Roland Wagner, Gert Häde* und *Cornelia Mischke* möchte ich für die Aufnahme vieler NMR-Hochfeldmessungen und für die Hilfestellungen bei Problemen am AV 600 danken. Darüber hinaus bedanke ich mich für die Möglichkeit zahlreiche NMR-Messungen am 600 MHz-Spektrometer selbst durchzuführen.

Ich möchte mich weiterhin bei den Mitarbeitern der massenspektrometrischen Abteilung *Dr. Uwe Linne, Jan Bamberger, Natalie Fritzler, Martina Gerlach, Tina Krieg, Heike Mallinger, Yvonne Ulrich* und *Anna-Lena Hemer* für die Aufnahme der Massenspektren und Durchführung der LC-MS-Messungen bedanken.

Bei *Alexandra Albus* aus der Arbeitsgruppe *Dodel* (Fachbereich Medizin, Philipps-Universität Marburg) möchte ich mich die Durchführung der *Dot Blot*-Experimente und die interessanten Gespräche über die Thematik der natürlich vorkommenden Autoantikörper bedanken.

Frau *Dr. Marina Berditsch* aus der Arbeitsgruppe *Ulrich* (Institut für Organische Chemie, Karlsruher Institut für Technologie) danke ich für Bestimmung der MHK-Werte und der hämolytischen Aktivität der Gramicidin S-Derivate. Weiterhin möchte ich mich für die Bereitstellung einiger Milligramm des natürlichen Gramicidin S bedanken, wodurch die NMR-spektroskopischen Vergleiche mit den in dieser Arbeit synthetisierten Derivaten ermöglicht wurden.

Ein besonderer Dank geht an die Chefin des AK 37, *Susanne Schellenberg*, für die schnelle und gewissenhafte Hilfe der vielen organisatorischen Arbeiten, die mir immer den letzten Nerv geraubt haben.



Ich möchte bei meinen Vertiefern *Maximilian Jung*, *Paul Nikodemiak*, *Christoph Priem*, *Benedikt Heinrich*, *Marina Ley*, *Alejandra Peter*, *Stefan Gerstenecker*, *Isabelle Schmartz* und *Vinzent Schulz* für die Mitarbeit und Motivation bedanken.

Allen derzeitigen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises *Geyer* möchte ich für die gemeinsame Zeit auf A6 und im Neubau danken.

*Sebastian Nils Fischer* möchte ich für die vielen Fachgespräche über Boronsäuren und den Tischtennissport danken. Ohne deine hervorragende Vorarbeit zu dieser Thematik wäre diese Arbeit in dem Umfang nicht möglich gewesen.

*Matthias Körling*, auch als „Kunde“ bekannt, danke ich für die vielen interessanten Fachgespräche sowie die ausführliche Einweisung in die alte und die Hilfe beim Einrichten der neuen HPLC-Anlage. Ich hoffe du ernährst dich in Göttingen mittlerweile etwas abwechslungsreicher als in deiner Zeit im AK 37.

Ich möchte mich bei *Matthias Lamping* für die gemeinsame Zeit und die Einweisung in den neuen Synthi bedanken. Wie du es allerdings geschafft hast jeden Tag ruhig und entspannt zu sein, wird mir immer ein Rätsel bleiben.

*Christoph Priem* danke ich für die gemeinsame Zeit im Labor und für das Korrekturlesen einiger Abschnitte dieser Arbeit. Ich wünsche dir alles Gute für deine Promotion. Ich hoffe dein nächster Laborkollege wird genauso eine Frohnatur wie ich und lass dich vom CD-Spektrometer nicht fertig machen.

*Michelle Krüger* wünsche ich als meiner Nachfolgerin in der Synthese des Hot=Tap noch eine schöne Zeit im Arbeitskreis. Lass dich von den vielen Säulen nicht entmutigen, das kannst du bestimmt alles in deinen Lebenslauf schreiben.

*Maximilian Jung* danke ich für seine hilfsbereite Art und für die Sekundärstrukturdarstellung des A $\beta$ -Miniamyloids. Ich wünsche dir noch eine erfolgreiche Promotion mit katalytisch aktiven und antibiotisch wirksamen Peptiden, die sich hoffentlich auch mal in Wasser lösen.

*Romina Kirschner* danke ich für die regelmäßige Kuchenversorgung und für das Korrekturlesen einiger Abschnitte dieser Arbeit. Deine Vorliebe für Mahlzeiten mit Brokkoli und Zucchini habe ich aber nie verstanden. Ich wünsche dir noch eine

erfolgreiche Zeit mit den Boronsäuren. Wenn ich die Verbindungsklasse bändigen konnte, dann schaffst du das auch.

Bei *Maryna Abacilar* möchte ich mich für die vielen sehr interessanten und langen Gespräche über das alltägliche Leben an der Universität bedanken. Auch für das ständige Sauberhalten des Kaffeeraums möchte ich mich bedanken.

*Lennart „der Bub“ Nicke* danke ich für die vielen ausgiebigen Fachgespräche über Fußball, die interessante Musik im Labor und das Korrekturlesen von Teilen dieser Arbeit. Du musst nun den BVB im AK 37 leider alleine repräsentieren, aber ich bin überzeugt, dass du das mit Bravour meistern wirst.

Bei *Jan Reutzel* möchte ich für die unzähligen wissenschaftlichen und unwissenschaftlichen Gespräche, die Informationen über die neuesten Datenverschiebungen auf dem Server und das Korrekturlesen von Teilen dieser Arbeit bedanken. Ich hoffe deine Zeit in den USA ist nicht allzu stressig und das du noch Zeit findest ins Fitnessstudio und zu diversen Sportveranstaltungen zu gehen. Vielleicht schaffen wir es auch mal wieder FIFA zu spielen.

*Stefan Lenz* danke ich für die gemeinsame Zeit auf A6, der zuverlässigen Wasserversorgung und das Korrekturlesen von Teilen dieser Arbeit. Ich hoffe, dass dir in den letzten Monaten deiner Promotion dein einfaches, weil so kompliziertes, da so einfaches Thema noch viel Freude bereitet.

*Andreas Schrimpf* danke ich in erster Linie für die Möglichkeit auch einfach mal unsinniges Zeug reden zu können. Unsere Unterhaltungen durch sinnloses aneinanderreihen von erworbenen Weisheiten und sogenannten Klassikern werde ich vermissen. Weiterhin möchte ich mich für die zahlreichen fachlichen Gespräche, das Korrekturlesen von Teilen dieser Arbeit und der Hilfe bei englischen Texten bedanken. Sollte dir mal langweilig sein, dann kannst du dich ja an die gute alte Zeit erinnern und mal schnell die Probenschleife wechseln.

*Fabian Daus* wünsche ich alles Gute für die Promotion und ein glückliches Händchen mit den Polyaminen. Du hast dir nicht die leichteste Thematik ausgesucht, deine Lehrjahre bei der Meisterin werden sich aber mit Sicherheit bezahlt machen.

*Philip Horx* wünsche ich alles Gute für die Promotion und viel Erfolg bei den Simulationsrechnungen. Und achte immer darauf, dass das Molekül nicht auseinander fliegt.

Ganz besonders danken möchte ich *Kornelia*. Deine Unterstützung und unsere gemeinsame Zeit haben mir immer geholfen nicht vollends zu verzweifeln und den Kopf frei zu bekommen, wenn mein Puls mal wieder jenseits der medizinisch empfohlenen Grenzen lag. Ich bin unglaublich dankbar, dass du an meiner Seite bist. Ich liebe dich.

Ein ganz besonderer Dank geht auch an meine Eltern. Ohne die moralische und finanzielle Unterstützung wäre mein Chemiestudium und damit auch nicht diese Arbeit nicht möglich gewesen.

## Erklärung

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Ich versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation:

„Synthetische Oligomere von amyloidogenen Peptiden durch reversible Chemie“

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet sowie die Dissertation in vorliegender oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Marburg, 29.09.2016

André Wuttke